

CEFIMEN K
CEFEPIME CLORHIDRATO

Polvero para preparar solución inyectorable - Vía I.M./I.V.
Venta bajo receta archivada Industria Argentina

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:
Cefimen K.....1g - 2g
Cefepime Clorhidrato.....1g - 2g
L-Arginina c.s.p.H.....4.0 - 6.0
Cefimen K es una mezcla estéril de Clorhidrato de cefepime y L-Arginina. Esta última, se adiciona para lograr en la solución reconstituida un pH 4.0 - 6.0.

Acción Terapéutica:

Cefimen K (clorhidrato de cefepime para inyección) es una Cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro para administración intravenosa o intramuscular.

Indicaciones:

Cefimen K está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos susceptibles:
-Infecciones del tracto urinario, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis) causadas por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (cuando la infección es severa) o causada por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis* (cuando la infección es leve o moderada), incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente por estos microorganismos.
- Infecciones no complicadas de la piel y anexos, causadas por *Staphylococcus aureus* (solo las cepas susceptibles a metilicina) o *Streptococcus pyogenes*.
- Neumonía moderada a severa, causada por *Streptococcus pneumoniae* incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o *Enterobacter especie*.
- Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril. Cefepime como monoterapia está indicado para tratamientos empíricos de pacientes con neutropenia febril. En pacientes con alto riesgo para infecciones severas (incluyendo pacientes con historia de trasplantes de médula ósea reciente con hipotensión, presentando un proceso hematológico maligno o con una neutropenia severa o prolongada), la monoterapia antimicrobiana puede no ser apropiada.
Existen datos insuficientes acerca de la eficacia de la monoterapia con Cefepime en estos pacientes.
Cultivos y estudios de susceptibilidad deben realizarse donde sea apropiado determinar la susceptibilidad del microorganismo causal al Cefepime. La terapia con Cefimen K puede comenzarse antes de conocer los resultados del estudio de susceptibilidad. Una vez conocidos los estudios, la terapia debe ajustarse.

Espectro Antibacteriano:

Cefepime es activo contra la mayoría de los siguientes microorganismos, in vitro e infecciones in vivo.
Microorganismos aerobios Gram negativos:
- *Enterobacter*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
Microorganismos aerobios Gram positivos:
- *Staphylococcus aureus* (solo las cepas susceptibles a metilicina)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus pneumoniae* (GRUPO A)
Cefepime es activo contra la mayoría de los siguientes microorganismos in vitro pero su eficacia clínica es desconocida:
Microorganismos aerobios Gram positivos:
- *Staphylococcus epidermidis* (solo las cepas susceptibles a metilicina)
- *Streptococcus saprophyticus*

- *Streptococcus agalactiae* (Grupo B)
Nota: La mayoría de las cepas de Enterococos, por ejemplo, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus metilicino* resistentes son resistentes a cefepime
Microorganismos aerobios Gram negativos
- *Acinetobacter calcoaceticus subsp. /woffii*
- *Citrobacter diversus*
- *Citrobacter Freundii*
- *Enterobacter agglomerans*
- *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de β -lactamasas)
- *Hafnia alvei*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Moraxella catarrhalis* (incluyendo cepas productoras de β -lactamasas)
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Serratia marcescens*
Cefepime es inactivo contra varias cepas de stenotrophomonas (xanthomonas maltophilia Pseudomonas maltophilia)
Microorganismos anaerobios:
Cefepime es inactivo contra la mayoría de las cepas de *Clostridium difficile*.

Propiedades:

Cefepime es un antibiótico cefalosporínico semisintético de amplio espectro para administración parenteral.
Cefepime es un agente bactericida contra una amplia gama de gérmenes Gram positivos y Gram negativos. Cefepime es altamente resistente a la hidrólisis mediada por la mayoría de las betalactamasas; asimismo posee una baja afinidad para las beta-lactamasas codificadas por cromosomas. Además, posee una rápida penetración dentro de las bacterias Gram negativas debido a su estructura química que le permite penetrar por las porinas parietales con mayor velocidad.
El mecanismo de acción es similar al de otras Cefalosporinas, es decir que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana a la que se une por su alta afinidad con las proteínas ligadoras de penicilina (PBP3).

Farmacocinética:

Luego de su administración parenteral en dosis variables 500 mg, 1 y 2 g por vía intramuscular e intravenosa, una hora después se logran los siguientes niveles plasmáticos.
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS MEDIAS DE CEFEPIME (µg/ml)

Tempo - 1 h -	Administración Intravenosa			Administración Intramuscular		
Dosis	500 mg	1 g	2 g	500 mg	1 g	2 g
Conc. p.	21.6	44.5	85.8	12.5	25.9	49.9

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 250 mg a 2 g. No existe evidencia de acumulación en sujetos sanos que recibieron dosis de hasta 2 g por vía intravenosa cada 8 hs, por un período de 9 días. Se excreta principalmente por vía renal (85%) principalmente por filtración glomerular. El clearance corporal total de cefepime promedio es de 120 ml/min. El clearance renal promedio de Cefepime es 110 ml. La unión a proteínas séricas es menor del 10%, siendo independiente de su concentración sérica.
La farmacocinética de Cefepime no se modifica y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en pacientes con fibrosis quística o en pacientes con deterioro de la función hepática, que recibieron 1 g I.V. estudios en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal han demostrado una prolongación en la vida media de eliminación.
Existe una relación lineal entre el clearance corporal total y el clearance de creatinina en pacientes con función renal anormal, la cual sirve de base para los ajustes posológicos correspondientes en este grupo. La vida media promedio en pacientes con severo deterioro de la función renal que requieren diálisis es de 13 hs. para la hemodiálisis y de 19 hs. para la diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Posología y Forma de Administración:

La dosis usual en adultos, pacientes pediátricos y las vías de administración recomendadas se presentan en el siguiente cuadro:

SITIO Y TIPO DE INFECCIÓN	DOSIS	FRECUENCIA	DURACIÓN (días)
Leve a moderada Infecciones del tracto Urinario complicadas y no complicadas incluyendo pielonefritis debido a <i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> o <i>P. mirabilis</i> .*	0,5 -1g I.V./I.M.**	Cada 12 hs	7-10
Severa Infecciones del Tracto Urinario complicadas y no complicadas, incluyendo pielonefritis, debido a <i>E. coli</i> o <i>S. pneumoniae</i> .*	2 g I.V.	Cada 12 hs	10
Moderada a severa Neumonía causada por <i>S. pneumoniae</i> incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente. <i>Pseudomona aeruginosa</i> . <i>Klebsiella pneumoniae</i> o <i>Enterobacter especie</i> .	1-2 g I.V.	Cada 12 hs	10
Moderada a severa Infecciones no complicadas de la piel y anexos, causadas por <i>S. aureus</i> (solo las cepas susceptibles a metilicina) o <i>S. pyogenes</i> .	2 g I.V.	Cada 12 hs	10
Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril.	2 g I.V.	Cada 8 hs.	7***

Pacientes pediátricos (mayores de 2 meses hasta 16 años):
La máxima dosis para pacientes pediátricos no debería superar la dosis recomendada en adultos. El dosaje usual recomendado en pacientes pediátricos con peso mayor a 40 kg para infecciones del tracto urinario complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis). Infecciones de la piel complicadas y no complicadas, neumonía, como terapia empírica para pacientes con fiebre neutropénica es de 50 mg/kg administrada cada 12 hs (cada 8 hs para pacientes con fiebre neutropénica) por una duración como se describe arriba.

* Incluyendo casos asociados a bacteriemia.
** La vía de administración I.M. solo es indicada para infecciones leves a moderadas del Tracto Urinario complicadas y no complicadas debido a *E. coli*. Cuando la vía de administración I.M. es posible, será la vía más apropiada.
*** ó hasta la resolución de la neutropenia. En pacientes cuya fiebre mejora pero permanecen neutropénicos por más de 7 días, la necesidad de continuar la terapia antimicrobiana debe ser reevaluada frecuentemente.
Cefepime Clorhidrato en forma intravenosa debe administrarse durante aproximadamente 30 minutos.
Función renal deteriorada:
En pacientes con función renal deteriorada (clearance de creatinina menor ó igual a 60 ml/min), la dosis de cefepime debe ajustarse para compensar la eliminación renal disminuida. El esquema de dosis recomendada en pacientes adultos con función renal disminuida es el siguiente:

Clearance de Creatinina (ml/min)	Dosis recomendada			
Mayor a 60 (Dosis recomendada normal)	500 mg cada 12 hs	1 g cada 12 hs	2 g cada 12 hs	2 g cada 8 hs
30 - 60	500 mg cada 24 hs	1 g cada 24 hs	2 g cada 24 hs	2 g cada 12 hs

TINTA CYAN
NO VA
IMPRESA

Color:	Negro
Medida:	160 x 270 mm
Formato:	5

11 - 29	500 mg cada 24 hs	500 mg cada 24 hs	1 g cada 24 hs	2 g cada 24 hs
Menor a 11	250 mg cada 24 hs	250 mg cada 24 hs	500 mg cada 24 hs	1 g cada 24 hs

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. En los pacientes sometidos a diálisis peritoneal, Cefepime puede administrarse a las dosis normalmente recomendadas (500 mg, 1 g o 2 g, dependiendo de la severidad de la infección) a intervalos entre dosis de 48 horas.

INSTRUCCIONES DE EMPLEO:

Cefimen K puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular profunda en un grupo muscular grande (cuadrante superexterno del glúteo). Para administrarse por vía intravenosa directa, Cefepime 1 g o 2 g se debe reconstituir con 10 ml de agua estéril para inyección, dextrosa al 5% para inyección o cloruro de sodio al 0,9%. Se debe administrar lentamente o por tubuladura cuando el paciente recibe infusión compatible, dentro de la vena. Para administración intramuscular, Cefepime debe reconstituirse con los siguientes diluyentes: agua estéril, para inyección, cloruro de sodio al 0,9%, solución de dextrosa 5%, o agua bacteriostática para inyección con parabeno o alcohol bencílico.

MÉTODO DE PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN:

Intravenosa:

Cefimen K (Cefepime Clorhidrato) es estable por 24 horas a temperatura ambiente o por 7 días bajo refrigeración y es compatible a concentraciones de 10 a 40 mg/ml con las siguientes soluciones: cloruro de sodio a 0,9%, dextrosa al 5% o 10 %, lactato de sodio 1/6 M, dextrosa al 5% y cloruro de sodio 0,9%, Ringer lactato y dextrosa 5%. Estas soluciones son estables hasta 24 horas a temperatura ambiente y 7 días bajo refrigeración.

Cefimen k (Cefepime Clorhidrato) a una concentración de 4 mg/ml, es estable por 24 horas a temperatura ambiente o por 7 días bajo refrigeración en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% cuando se agrega Heparina (10 a 50 unidades/ml), cloruro de potasio (10 a 40 mEq/L) y Teofilina (0,8 mg/ml en inyección dextrosa al 5 %).

Intramuscular:

Cefimen K (Cefepime Clorhidrato) reconstituido es estable por 24 horas a temperatura ambiente o por 7 días bajo refrigeración en los siguientes diluyentes: agua estéril para inyección, cloruro de sodio 0,9%, dextrosa al 5%, agua bacteriostática para inyección con parabeno o alcohol bencílico, o clorhidrato de lidocaina al 0,5% - 0,1%.

Las soluciones de Cefepime se preparan según se detalla a continuación:

Contenido de Cefepime / Vía de administración	Cantidad de diluyente a agregar (ml)	Volumen disponible aprox. (ml)	Concentración de Cefepime aprox. (mg/ml)
1 g / I.V.	10,0	11,3	100
1 g / I.M.	2,4	3,6	280
2 g / I.V.	10,0	12,5	160

Las soluciones de Cefimen K (Cefepime Clorhidrato), como la mayoría de los antibióticos betalacámicos, no deben agregarse a soluciones con gentamicina por interacciones potenciales.

Sin embargo, si se indica terapia concomitante con Cefimen K (Cefepime Clorhidrato) y gentamicina, cada uno de estos antibióticos pueden administrarse en forma separada al mismo paciente.

Como otras Cefalosporinas, el color de Cefimen k (Cefepime Clorhidrato) puede oscurecerse con el almacenamiento; sin embargo la potencia del producto no se afecta adversamente.

CONTRAINDICACIONES:

Cefimen K (Cefepime Clorhidrato) está contraindicado en pacientes que han demostrado reacción de hipersensibilidad a los antibióticos del grupo de las Cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos.

PRECAUCIONES:

Generales: Como otros microbianos, el uso prolongado de Cefimen K, puede resultar en el sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles. Es esencial la evaluación de la condición del paciente. Si ocurre una sobreinfección deben tomarse las medidas apropiadas.

Cefimen K (cefepime clorhidrato) debe ser prescripto con precaución en individuos con historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Se debe realizar un interrogatorio minucioso si los pacientes han padecido reacciones de hipersensibilidad previa a cefepime, cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos. Si se producen reacciones alérgicas con Cefimen K no se debe continuar con la terapia.

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

Cefimen K, como la mayoría de los antibióticos beta-lactámicos, no debe agregarse a soluciones con gentamicina por potenciales interacciones.

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

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

Aunque no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico, los test «in vitro» e «in vivo» realizados no evidenciaron genotoxicidad. Estos test no son definitivos para evidenciar una potencial genotoxicidad.

Empleo en embarazo:

Estudios de reproducción realizados 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. Por lo tanto esta droga deberá usarse en el embarazo, sólo si es claramente necesario.

Empleo en Lactancia:

Cefepime se excreta en la leche humana en concentraciones muy bajas. Se debe emplear con precaución cuando se utiliza Cefepime en mujeres en período de lactancia.

Empleo en Pediatría:

La efectividad y seguridad de Cefepime en el tratamiento de infecciones no complicadas y complicadas del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones no complicadas y complicadas de estructuras de la piel, neumonía, y en terapia empírica en pacientes con fiebre neuropénica ha sido establecida en grupos aislados de 2 a 16 años. El uso de Cefimen K en este grupo es sustentado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Cefepime en adultos con datos adicionales de farmacocinética y seguridad de estudios pediátricos.

Empleo en Ancianos:

En los ensayos clínicos, cuando los pacientes geriátricos recibieron la dosis recomendada para adultos, la eficacia clínica y seguridad fue comparable con los adultos no geriátricos.

Interacciones: La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada si son administradas altas dosis de antibióticos aminoglucoídos con Cefimen-K por el potencial nefrotóxico y ototóxico incrementado de los antibióticos aminoglucoídos. Han sido reportados casos de nefrotoxicidad seguidos de la administración concomitante de otras cefalosporinas con diuréticos potentes como furosemida.

REACCIONES ADVERSAS:

Cefepime clorhidrato es generalmente bien tolerado. La incidencia de efectos adversos, asociados con su administración, fue baja en ensayos clínicos. Los efectos adversos más comunes fueron: diarrea (2,4%), cefalea (2,1%), náuseas (2,0%) y vómitos (1,5%).

Las reacciones sistémicas que ocurrieron con una incidencia de 0,2% - 1% se enumeran por sistema corporal:

- Hipersensibilidad: prurito, fiebre y urticaria.
- Gastrointestinal: constipación, dolor abdominal y dispepsia.
- Cardiovascular: dolor torácico, taquicardia.
- Respiratorio: tos, dolor de garganta.
- Sistema nervioso central: mareos, insomnio, dolor, parestesia, ansiedad.

Encefalopatía y ataques han sido reportados en pacientes tratados por daño renal con dosis no ajustada a la administración de Cefepime clorhidrato. Se ha determinado que varias cefalosporinas provocan daño, particularmente en pacientes con daño renal cuando no se ha reducido el dosaje. Si ocurre el daño asociado a la terapia con dicha droga, el tratamiento debe ser descontinuado. Terapia con anticonvulsivos puede ser administrada si el cuadro clínico lo indica. Se deben tomar precauciones en ajustar la dosis diaria (reduciendo la dosis de antibiótico) en pacientes con insuficiencia renal u

otras condiciones que puedan comprometer la función renal, ya que puede empeorar ese estado o contribuir a la aparición de otro efecto adverso, incluyendo la falla renal.

- Otros: astenia, transpiración, candidiasis oral, edema.

Las reacciones adversas que ocurren con una incidencia menor 0,1% incluyen anafilaxia, temblores, escalofríos, úlceras bucales, colitis pseudomembranosa, confusión, nerviosidad, hipertensión, prurito urogenital, hipotensión, vaginitis candidiásica, infección urogenital, desórdenes respiratorios o pulmonares, síncope, embolia, úlcera duodenal con hemorragia, cianosis, agitación, delirio, asma y eritema.

Reacciones locales como flebitis e inflamación en el sitio de la inyección I.V. ocurre en el 3,4% de los tratamientos.

La administración I.M. de Cefepime fue muy bien tolerada con un 1% de dolor e inflamación en el sitio de la inyección.

Las anomalías de laboratorio que se observaron durante los ensayos clínicos fueron transitorias y ocurrieron con una incidencia menor al 2%, elevación de la Alanina aminotransferasa (ALAT) 2,8%, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, eosinofilia, prolongación en el tiempo de protombina y test de Coombs positivo (15,3%). Se observaron elevaciones transitorias de la urea en sangre, nitrógeno de urea sanguínea y/o creatinina sérica (menor 0,5%). También se observaron en forma transitoria leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia (menor 0,5%).

Las siguientes reacciones adversas y alteraciones de laboratorio se han observado con los antibióticos del grupo de las cefalosporinas: urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica, disfunción renal, nefropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, temblores, disfunción hepática incluyendo colestasis y test falso positivo para glucosa urinaria.

SOBREDOSIS:

En caso de sobredosis, especialmente en pacientes con compromiso de la función renal, el procedimiento de diálisis puede ayudar a remover Cefepime del organismo; es preferible la diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital Nacional Alejandro Posadas:

Centro de toxicología: 011-4658-7777/011-4654-6648

Centro Nacional de Intoxicaciones:

0800-333-0160

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

Centro de toxicología: 011-4962-6666

Hospital General de Agudos J.A. Fernández

4808-2606/2646/2604/2121; Centro de toxicología: 011-4808-2655

PRESENTACIÓN:

Cefimen K 1 g:

Envases conteniendo 1 y 45 frascos ampolla, siendo esta última presentación de uso hospitalario exclusivo.

Cefimen K 2 g:

Envases conteniendo 1 y 45 frascos ampolla, siendo esta última presentación de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN:

Conservar en lugar seco a temperatura no mayor a 30 °C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.574

Director Técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 10/2006



KLONAL
LABORATORIOS

COMPROMETIDOS CON TU SALUD

KLONAL S.R.L.

Planta Quilmes: Lamadrid 802 - Quilmes - C.P. (B1878CZV)
Provincia de Bs. As., Argentina. Tel. Fax: +54 11 4251-5954/5955
Planta Córdoba: Av. Bernardo O'Higgins 4.034 - Barrio San Carlos,
Córdoba Capital, Provincia de Córdoba, Argentina.
Farmacovigilancia: farmacovigilancia@klonal.com.ar

TINTA CYAN
NO VA
IMPRESA

Color:	Negro
Medida:	160 x 270 mm
Formato:	5