

MEGACEF® 1 g

CEFEPIMA

FORMA FARMACEUTICA: POLVO PARA INYECTABLE

COMPOSICIÓN**Cada vial contiene:**

Cefepima..... 1 g

(Como Cefepima Clorhidrato monohidrato)

DILUYENTE**Cada ampolla contiene:**

Agua estéril para inyección..... 10 mL

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intramuscular – Intravenosa - Perfusión**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antibacteriano.**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El mecanismo de acción es inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana (en la fase de crecimiento), debido a la inhibición de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). Esto comporta una acción bactericida.

La cefepima posee una mayor capacidad para penetrar en la membrana externa de la célula bacteriana y una menor tasa de hidrólisis por beta-lactamasas bacterianas. La cefepima existe como un zwitterión y se cree que esta propiedad aumenta su capacidad para penetrar en los canales de porina en las paredes celulares de las bacterias gram-negativas.

La cefepima parece ser más resistente a la destrucción por algunos beta-lactamasas que son otras cefalosporinas. Una vez dentro de la célula bacteriana, cefepima se une a la penicilina-proteína de unión 3 (PBP-3) como otras cefalosporinas de 3ra generación pero es la única capaz de unirse a las PBP-2.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS**MEGACEF® 1 g** está indicado en:**Adultos, adolescentes y niños (de 2 meses a 12 años)**

Para el tratamiento de las infecciones causadas por patógenos sensibles a cefepima:

- Neumonía.
- Infecciones graves del tracto urinario.
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos.
- Tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril: En pacientes con alto riesgo de infecciones graves (p.ej. pacientes con trasplante de médula ósea reciente, con hipotensión como motivo principal de consulta, con una neoplasia hematológica subyacente o con neutropenia grave o prolongada), la monoterapia con antibióticos puede ser inadecuada. No se dispone de datos suficientes para confirmar la eficacia de la monoterapia con cefepima en estos pacientes.
- Meningitis bacteriana.
- Infecciones intra-abdominales graves/complicadas, incluidas peritonitis e infección de la vesícula biliar.
- Profilaxis en la cirugía intra-abdominal.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Durante el tratamiento con este medicamento, en casos raros, el test de Coombs puede dar un resultado falso positivo. Los métodos no-enzimáticos para determinar la glucosa en orina pueden dar también un resultado falso positivo. La función renal se debe monitorizar durante el uso concomitante de diuréticos del asa o aminoglucósidos. El tratamiento concomitante con antibióticos bacteriostáticos puede interferir con la actividad de los antibióticos beta-lactámicos.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con cefepima.

Lactancia: Este medicamento se excreta en muy pequeñas cantidades en la leche materna, extraer la leche durante el tratamiento y desechar.

CONTRAINDICACIONES

Contraindicado en pacientes que han tenido previamente reacciones de hipersensibilidad a cefepima, L-arginina, a cualquier otra cefalosporina o a cualquier agente antibacteriano betalactámicos (penicilinas, monobactamas y carbapenemes).

ADVERTENCIAS Y/O PRECAUCIONES**Reacciones de hipersensibilidad**

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse previamente una investigación, para determinar si el paciente tiene reacción de hipersensibilidad a la cefepima, betalactámicos u otras medicaciones.

Tener precaución en pacientes con asma o diátesis alérgica. Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

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

Actividad antibacteriana de cefepima

Cefepima no es apto para el tratamiento de algunos tipos de infección debido a su actividad antibacteriana de espectro relativamente limitado a menos que esté documentado y sea conocido que el patógeno es susceptible o haya muchas sospechas de que el patógeno probablemente sea adecuado para el tratamiento con cefepima.

La utilización de este medicamento puede provocar el crecimiento de organismos no sensibles. Si durante el tratamiento ocurriera una sobreinfección, deberán tomarse las medidas oportunas.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min), u otras condiciones que puedan comprometer la función renal, la dosis de cefepima debe ajustarse, para compensar la eliminación renal más lenta. Debido a que pueden aparecer

concentraciones séricas del antibiótico altas y prolongadas a las dosis usuales en pacientes con insuficiencia renal u en otras condiciones que puedan comprometer la función renal, debe reducirse la dosis de mantenimiento de cefepima cuando se administra a estos pacientes. El tratamiento continuado debe determinarse en función del grado de disfunción renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los organismos causantes de la misma. La función renal debe monitorizarse cuidadosamente si se administra una medicación potencialmente nefrotóxica simultáneamente con Cefepima, por ejemplos aminoglucósidos o diuréticos potentes. Es necesario monitorizar el equilibrio ácido-base. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Si se sospecha o se confirma, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento continuado con antibióticos que no vayan dirigidos contra *C.difficile*.

Interferencia con los análisis de sangre

En pacientes tratados con este medicamento dos veces al día ha sido descrito un test de Coombs positivo, sin evidencia de hemólisis.

Los antibacterianos cefalosporínicos pueden producir una reacción falso-positivo de glucosa en orina con análisis reducidos de copper (solución de Benedict o Fehling o con comprimidos Clinitest) pero no con análisis basados en enzimas (glucosa-oxidasa) para glucosuria. Por ello se recomienda usar análisis de glucosa basados en reacciones enzimáticas de glucosa-oxidasa.

Pacientes Geriátricos

Debido a que este medicamento se excreta mayoritariamente por vía renal, el riesgo de efectos tóxicos es mayor en pacientes con disfunción renal.

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de tener la función renal disminuida, debe tenerse cuidado al seleccionar la dosis para estos pacientes y debe monitorizarse la función renal.

En pacientes geriátricos con insuficiencia renal tratados con dosis no ajustadas de cefepima han aparecido reacciones adversas graves, como encefalopatía reversible (trastornos de la consciencia que incluyen confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, crisis epilépticas (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y/o fallo renal.

INCOMPATIBILIDADES

Las soluciones de este medicamento no deben mezclarse con los siguientes antibióticos: metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de tobramicina y sulfato de netilmicina, debido a la posible incompatibilidad física o química. En el caso de que el tratamiento concomitante esté indicado, estos antibióticos deben administrarse por separado.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad según la siguiente clasificación:

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Candidiasis oral, infección vaginal.

Raras: Candidiasis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Test de Coombs positivo.

Frecuentes: Aumento del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial, anemia, eosinofilia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción anafiláctica, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Resultados falso-positivos en el ensayo de glucosa urinaria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Dolor de cabeza.

Raras: Crisis epilépticas, parestesia, disgeusia, mareos.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Flebitis/tromboflebitis en el lugar de inyección.

Raras: Vasodilatación.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea.

Raras: Dolor abdominal, estreñimiento.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema.

Poco frecuentes: Eritema, urticaria, prurito

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumento de BUN y de la creatinina sérica.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Prurito genital.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacciones en el lugar de perfusión, dolor e inflamación en lugar de inyección. Poco frecuentes: Fiebre.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La posología y forma de administración de cefepima, varían en función de la naturaleza y la gravedad de la infección, la sensibilidad del patógeno, la función renal y del estado general del paciente.

Cefepima puede administrarse por inyección intravenosa, por perfusión intravenosa corta (durante 30 minutos) o intramuscular profunda en una zona con elevada masa muscular. Es preferible la administración intravenosa en pacientes con infecciones graves o potencialmente mortales, especialmente cuando existe la posibilidad de shock. Las inyecciones intravenosas deben administrarse durante un periodo de 3 a 5 minutos, directamente en vena o en el sistema de perfusión durante la perfusión de un fluido IV compatible.

Adultos y adolescentes > 40 kg (mayores de 12 años) con función renal normal:

Infecciones leves a moderadas: 1 g IV o IM cada 12 horas.

Infecciones moderadas a graves de la piel y de los tejidos blandos: 2 g IV cada 12 horas.

Infecciones graves: 2 g IV cada 12 horas.

REV

Infecciones extremadamente graves o potencialmente mortales: 2 g IV cada 8 horas.

Profilaxis en la cirugía intra-abdominal: Dosis única de 2 g por perfusión durante 30 minutos, 60 minutos antes de la intervención; posteriormente, debe administrarse 500 mg de metronidazol.

Estas dos sustancias activas no deben administrarse juntas. Si la intervención dura más de 12 horas, la perfusión deberá repetirse después de 12 horas.

Pacientes pediátricos (niños > 2 meses hasta 12 años, de un peso corporal de 40 kg)
Neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel y de los tejidos blandos: 50 mg/kg cada 12 horas y en infecciones graves cada 8 horas, durante 10 días.
Meningitis bacteriana, tratamiento empírico de la neutropenia febril: 50 mg/kg cada 8 horas, durante 7-10 días.

Se recomienda que:
Niños entre 1 y 2 meses de edad: Una dosis de 30 mg/kg cada 8 o 12 horas.
Niños > 2 meses de edad: 50 mg/kg. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.

Pacientes geriátricos e insuficiencia hepática: No se requiere ajustar la dosis, excepto en casos que padezcan insuficiencia renal.

Insuficiencia renal en adultos: Cefepima se excreta por vía renal casi exclusivamente por filtración glomerular. Por tanto, en pacientes con disfunción renal (IFG < 50 mL/min) debe ajustarse la dosis de cefepima para compensar la eliminación renal más lenta. La dosis inicial recomendada en pacientes con disfunción renal (excepto en casos de diálisis) es la misma que la de pacientes con función renal normal.

Si se dispone solamente del valor de creatinina sérica (CrS mg/dL), puede utilizarse la ecuación de Cockcroft para estimar el aclaramiento de creatinina (ClCr). La creatinina sérica debe representar la función renal en estado de equilibrio:

$$\text{ClCr (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{CrS (mg/dL)}}$$

Pacientes varones: ClCr (mL/min) = 0,85 x valor calculado utilizando la fórmula para varones. La siguiente tabla muestra la dosificación de mantenimiento para pacientes adultos con disfunción renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis de mantenimiento recomendada		
	(Dosis habitual, sin necesidad de ajuste de dosis)		
> 50	2 gr cada 8 h	2 gr cada 12 h	1 gr cada 12 h
30-50	2 gr cada 12 h	2 gr cada 24 h	1 gr cada 24 h
11-29	2 gr cada 24 h	1 gr cada 24 h	500 mg cada 24 h
> 10	1 gr cada 24 h	500 mg cada 24 h	250 mg cada 24 h
Hemodiálisis	500 mg cada 24 h	500 mg cada 24 h	500 mg cada 24 h

Pacientes dializados: Durante la hemodiálisis, aproximadamente el 68% de la cantidad total de cefepima presente al inicio de la diálisis se eliminará durante una sesión de diálisis de 3 horas. La farmacocinética indica que es necesaria una reducción de la dosis en los pacientes dializados. En estos pacientes, cefepima debe ser dosificado de la siguiente manera: 1 g cefepima el primer día del tratamiento, seguidos de 500 mg / día para todas las infecciones, exceptuando la neutropenia febril. Los días de la diálisis, cefepima debe administrarse después de la hemodiálisis. Cuando sea posible, cefepima debe administrarse siempre en el mismo momento cada día. En los casos de diálisis peritoneal ambulatoria continua, se administra cefepima a las mismas dosis recomendadas que en pacientes con función renal normal, pero solamente a intervalos de 48 horas.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal: Debido a que la eliminación tiene lugar principalmente por vía renal, debe ajustarse también la dosis en los pacientes menores de 12 años de edad con insuficiencia renal.

Una dosis de 50 mg/kg (pacientes entre 2 meses y 12 años de edad) y una dosis de 30 mg/kg (pacientes entre 1 y 2 meses) son comparables con dosis de 2 g en adultos. Dosis de mantenimiento en niños entre 2 meses y 12 años con insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis de mantenimiento recomendada en niños > 2 meses hasta los 12 años
> 50	Dosis habitual, no requiere ajuste:
30-50	50 mg/kg cada 8h / 50 mg/kg cada 12h
11-29	50 mg/kg cada 12h / 50 mg/kg cada 24h
=10	50 mg/kg cada 24h / 25 mg/kg cada 24h
	25 mg/kg cada 24h / 12.5mg/kg cada 24h

Si solo se dispone del valor de creatinina sérica (CrS), el aclaramiento de creatinina (ClCr) puede determinarse utilizando la siguiente fórmula.

$$\text{ClCr (mL min}^{-1} \text{ 1,73 m}^3) = \frac{0,55 \times \text{altura (cm)}}{\text{CrS (mg/dL)}}$$

$$\text{ClCr (mL min}^{-1} \text{ 1,73 m}^3) = \frac{0,52 \times \text{altura (cm)} - 3,6}{\text{CrS (mg/dL)}}$$

La duración del tratamiento: Depende del cuadro clínico, habitualmente es de 7 a 10 días; no obstante, puede ser necesario un tratamiento más largo en infecciones más graves. Para el tratamiento empírico de la neutropenia febril, la duración del tratamiento es generalmente de 7 días o hasta la resolución de la neutropenia.

PREPARACIÓN DE LA FORMA DE DOSIFICACIÓN

Administración intravenosa:

Para la administración IV directa, se disuelve en 5 ó 10 mL de agua estéril para inyección, solución de glucosa para inyección al 5% o solución de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, tal como se indica en la siguiente tabla. La solución preparada se inyecta lentamente durante un periodo de 3 a 5 minutos o directamente en una vena o a través de una cánula de un sistema de perfusión mientras el paciente está recibiendo una perfusión con una solución IV compatible.

Para las perfusiones IV, el polvo se disuelve tal como se describe para las inyecciones IV directas. Una vez reconstituido, es compatible con las siguientes soluciones para perfusión: Agua estéril para inyección, Cloruro de sodio al 0,9%, Dextrosa al 5% y 10%, 1/6M Lactato de sodio para inyección, Dextrosa al 5% y Cloruro de sodio al 0,9%, solución de Ringer lactato y Dextrosa al 5% y solución de Ringer lactato para inyección. El producto reconstituido no se debe conservar más de 1 hora a 20-26°C después de mezclarlo con las soluciones compatibles para perfusión.

Administración intramuscular

Cefepima debe prepararse con una de las siguientes soluciones: agua estéril para inyección, solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de glucosa para inyección al 5%. Aunque puede prepararse con solución de lidocaína al 0,5% o al 1%, esto no es necesario generalmente, ya que la administración IM no provoca dolor o solamente un dolor leve. El producto reconstituido con lidocaína debe administrarse inmediatamente después de la preparación.

La siguiente tabla contiene las instrucciones para la reconstitución:

Dosis	Disolvente añadido (mL)	Volumen disponible (mL)	Concentración (aprox., en mg/mL)
0,5 g IV	5,0	5,7	90
1 g IV	10,0	11,4	90
2 g IV	10,0	12,8	160
0,5 g IM	1,5	2,2	230
1 g IM	3,0	4,4	230

La solución preparada debe administrarse durante un periodo aproximado de 30 minutos.

SOBREDOSIS

En caso de intoxicación grave, especialmente en pacientes con función renal anormal, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar cefepima del organismo. La diálisis peritoneal no es de utilidad. Puede suceder una sobredosis no intencionada cuando se administran dosis elevadas a pacientes con función renal reducida. Los síntomas de sobredosis incluyen encefalopatía (fallo de la consciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), crisis epilépticas mioclonicas y excitabilidad neuromuscular.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. Protegido de la luz.

FORMA DE PRESENTACIÓN

Estuche x 1 vial c/s diluyente, c/s jeringa.

**MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
 VENTA BAJO RECETA MÉDICA**

Fabricado por:
 Terapéutica Boliviana S.A. "TERBOL S.A."
 Barrio Hamacas Calle 2 Este N° 3205
 Santa Cruz - Bolivia
 R. F.: Dra. R. Mayli Limpías S. M.P. L-114
 BIN029-3

