



Clocef®

cloridrato de cefepima

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável 1g

Embalagem contendo 01 frasco-ampola + ampola de diluente com 3mL.

Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

Pó para solução injetável 2g

Embalagens contendo 01 e 50 frascos-ampola.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de solução injetável 1g contém:
cloridrato de cefepima + L-arginina estéril (equivalente a 1g de cefepima).....1,914213g
Cada frasco-ampola de solução injetável 2g contém:
cloridrato de cefepima + L-arginina estéril (equivalente a 2g de cefepima).....3,828426g

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: Clocef® é um antibiótico da classe das cefalosporinas. Clocef® promove a melhora do paciente com o alívio dos sinais e sintomas da infecção.

Indicações do medicamento:

Adultos: Clocef® é indicado no tratamento das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis a cefepima: infecções do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia e bronquite; infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite (infecção nos rins); infecções não complicadas de tratos infeções da pele e estruturas cutâneas; infecções intra-abdominais; incluindo peritonite e infecções do trato biliar; infecções ginecológicas; septicemia (infecção generalizada) e tratamento específico em pacientes que apresentam neutropenia febril (quantidade menor e anormal de neutrófilos, que se relaciona com febre). Clocef® também está indicado para a profilaxia cirúrgica em pacientes submetidos a cirurgia de cólon e reto.

Crianças: Clocef® é indicado no tratamento, em pacientes pediátricos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis a cefepima: pneumonia; infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite (infecção nos rins); infecções não complicadas do trato urinário; infecções da pele e estruturas cutâneas; septicemia (infecção generalizada); tratamento específico em pacientes que apresentam neutropenia febril (quantidade menor e anormal de neutrófilos, que se relaciona com febre) e meningite bacteriana.

Riscos do medicamento:

CONTRAINDICAÇÕES: CLOCEF® É CONTRAINDICADO PARA PACIENTES ALÉRGICOS A ALGUM COMPONENTE DA FORMULAÇÃO, A ANTIBIÓTIOS DA CLASSE DAS CEFALOSPORINAS, A PENICILINAS OU OUTROS ANTIBIÓTIOS β-LACTÂMICOS.

ADVERTÊNCIAS: SE VOCÊ APRESENTA INSUFICIÊNCIA RENAL, OU OUTRAS CONDIÇÕES QUE POSSAM COMPROMETER A FUNÇÃO DOS RINS, O SEU MÉDICO IRÁ AJUSTAR A DOSE DE CLOCEF® PARA COMPENSAR O NÍVEL MENOR DE ELIMINAÇÃO RENAL.

DURANTE A EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO, HOUVE CASOS DE EVENTOS INDESEJÁVEIS SÉRIOS COMO ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL, DISTÚRBIOS DE CONSCIÊNCIA INCLUINDO CONFUSÃO, ALUCINAÇÕES, LENTIDÃO E COMA), MIOCLONIA (MOVIMENTOS MUSCULARES INVOLUNTÁRIOS), CONVULSÕES (INCLUINDO ESTADO EPILEPTICO NÃO CONVULSIVO), E/OU INSUFICIÊNCIA RENAL. A MAIORIA DOS CASOS OCORREU EM PACIENTES COM PROBLEMAS RENAIS QUE RECEBERAM DOSES DE CLOCEF® MAIORES QUE A RECOMENDADA. EM GERAL, OS SINTOMAS DE TOXICIDADE NEUROLÓGICA SÃO RESOLVIDOS APÓS A INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO COM CEFEPIMA E/OU APÓS A HEMODIÁLISE. PORÉM, ALGUNS DESTES CASOS TIVERAM EFEITO FATAL.

PRECAUÇÕES: OS ANTIBIÓTIOS DEVEM SER ADMINISTRADOS COM CAUTELA A QUALQUER PACIENTE QUE TENHA DEMONSTRADO ALGUMA ALERGIA, PRINCIPALMENTE A MEDICAMENTOS SE VOCÊ APRESENTAR REAÇÃO ALÉRGICA AO USAR CLOCEF®. VOCÊ DEVE INTERROMPER O TRATAMENTO E PROCURAR SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE. COLITE PSEUDOMEMBRANOSA FOI RELATADA VIRTUALMENTE COM TODOS OS ANTIBIÓTIOS DE AMPLO ESPECTRO, INCLUSIVE A CEFEPIMA. CASOS LEVES DE COLITE PODEM DESAPARECER COM A INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO. CASOS MODERADOS A GRAVES PODEM NECESSITAR DE CONDUITA MAIS ESPECÍFICA. PORTANTO, VOCÊ DEVE PROCURAR SEU MÉDICO, CASO APRESENTE DIARRÉIA DURANTE O TRATAMENTO COM CLOCEF®. VOCÊ DEVE TER ACOMPANHAMENTO MÉDICO EM RELAÇÃO À FUNÇÃO RENAL, SE ESTIVER UTILIZANDO MEDICAMENTOS, QUE POSSAM CAUSAR TOXICIDADE NEUROLÓGICA (POR EX.: AMINOGLICOSÍDIOS E POTENTES DIURÉTICOS) JUNTAMENTE COM CLOCEF®, COMO OCORRE COM OUTROS ANTIBIÓTIOS. O USO DE CLOCEF® PODE LEVAR A UM SUPERCRESCIMENTO DE ORGANISMOS NÃO SENSÍVEIS (OU SEJA, ORGANISMOS QUE NÃO RESPONDEM AO MEDICAMENTO) NA OCORRÊNCIA DE SUPERINFECÇÃO DURANTE A TERAPIA. O SEU MÉDICO DEVERÁ TOMAR MEDIDAS APROPRIADAS. NÃO HÁ DADOS SOBRE O EFEITO QUE CLOCEF® POSSA CAUSAR SOBRE PACIENTES DIRIGINDO VEÍCULOS OU OPERANDO MÁQUINAS.

Interações medicamentosas: Você deve ter acompanhamento médico em relação à função renal, se estiver utilizando altas doses de antibióticos aminoglicosídeos juntamente com Clocef®, pois podem aumentar o risco de nefrotoxicidade (toxicidade renal) e ototoxicidade (toxicidade auditiva). Há casos de toxicidade renal com o uso de outras cefalosporinas com diureticos potentes (por ex.: furosemida). **Uso durante a Gravidez e Amamentação:** Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Você só deverá utilizar este medicamento na gravidez, sob orientação de um médico. A cefepima é excretada no leite humano em concentrações muito baixas. A administração de cefepima deve ser feita com muita cautela a lactantes.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe a seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Não há contraindicação relativa à faixa etária.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Modo de uso: Clocef® pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa.

Modo de preparo: Clocef® só deve ser reconstituído por um profissional de saúde. **Aspecto físico:** O cloridrato de cefepima é um pó branco a amarelo claro. Solução reconstituída incolor a âmbar.

Posologia: A dose e a via de administração variam de acordo com a sensibilidade do patógeno (agente que causa a infecção), com a gravidade da infecção, com a função renal e com a condição geral do paciente.

Adultos e Pacientes Pediátricos > 40kg com função renal normal: Infecções leves a moderadas do trato urinário: 1g IV ou IM a cada 12 horas; outras infecções leves a moderadas, diferentes das infecções do trato urinário: 1g IV ou IM a cada 12 horas; infecções graves: 2g IV a cada 12 horas e infecções muito graves ou com risco de morte: 2g IV a cada 8 horas. A duração normal do tratamento é de 7 a 10 dias; porém, infecções mais graves podem necessitar de tratamento mais prolongado. Para o tratamento específico de neutropenia febril, a duração prevista da terapia é de 7 dias ou até a resolução da neutropenia.

Profilaxia Cirúrgica (Adultos): Segue abaixo a dose recomendada para prevenir infecções em pacientes submetidos a cirurgia de cólon e reto: Uma dose única de 2g IV de Clocef® (infusão com duração de 30 min) antes da incisão cirúrgica inicial. Uma dose única de 500mg IV de metronidazol deve ser administrada imediatamente após o término da infusão de Clocef®. O metronidazol deve ser preparado e administrado de acordo com a bula oficial do produto. Clocef® e metronidazol não devem ser misturados no mesmo recipiente.

Caso o procedimento cirúrgico se prolongue por mais de 12 horas a partir da dose profilática inicial, uma segunda dose de Clocef® seguida por metronidazol deve ser administrada 12 horas após a dose profilática inicial. **Pacientes pediátricos com função renal normal (2 meses de idade ou mais):** Doses recomendadas, nos casos de:

-Pneumonia, infecções do trato urinário, infecções da pele e estruturas cutâneas (pacientes com mais de 2 meses de idade e peso corpóreo > 40kg): 50mg/kg a cada 12 horas durante 10 dias. Para infecções mais graves pode ser usado um intervalo de 8 horas entre as doses.

-Septicemia, meningite bacteriana e tratamento empírico da neutropenia febril (pacientes com mais de 2 meses de idade e peso corpóreo > 40kg): 50mg/kg a cada 8 horas durante 7-10 dias. Não há dados suficientes em relação ao uso de Clocef® em crianças com menos de 2 meses de idade. De acordo com estudos em pacientes com mais de 2 meses de idade, pode ser considerada a dose de 30mg/kg a cada 8 ou 12 horas para pacientes entre 1 e 2 meses de idade. As doses de 50mg/kg para pacientes com mais de 2 meses de idade e 30mg/kg para pacientes entre 1 e 2 meses de idade são comparáveis a dose de 2g para adultos.

Para crianças com peso corpóreo acima de 40kg, aplicam-se as doses recomendadas para adultos. A dose recomendada para crianças não deve exceder a dose máxima recomendada para adultos (2g a cada 8 horas). Não há dados suficientes em relação à administração intramuscular em pacientes pediátricos.

Pacientes com disfunção renal: Em pacientes com disfunção renal, a dose de cefepima deve ser ajustada para compensar o índice menor de eliminação renal.

Pacientes pediátricos com disfunção renal: Deve ser feito ajuste de dose de Clocef® em crianças, pois excreção pela urina é a principal via de eliminação da cefepima nesta população.

Distúrbio hepático: Não é necessário ajuste de dose para estes pacientes.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VIDE CARTUCHO).

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. Atenção: O número de lote e data de validade gravados no frasco-ampola podem ser tornar ilegíveis ou até serem perdidos caso a embalagem entre em contato com algum tipo de solução alcoólica.

REAÇÕES ADVERSAS: CLOCEF® É GERALMENTE BEM TOLERADO. OS EVENTOS INDESEJÁVEIS MAIS COMUNS FORAM SINTOMAS NO APARELHO DIGESTIVO E AS REAÇÕES ALÉRGICAS. PODEM OCORRER TAMBÉM OS SEGUINTE EVENTOS: OS EVENTOS ADVERSOS QUE OCORRERAM A UMA INCIDÊNCIA DE 0,1 A 1% FORAM: HIPERSENSIBILIDADE (ALERGIA); ERUPELOS DA PELE (1,8%); PRURIDO (COEIRAL), URTICÁRIA; GASTRITESTÍNAS; NAUSEAS, VÔMITOS, CANDIDÍASE ORAL, DIARRÉIA (1,2%), COLITE (INFLAMAÇÃO DO COLON - INCLUSIVE COLITE PSEUDOMEMBRANOSA); SISTEMA NERVOSO CENTRAL: CEFALÉIA (DOR DE CABEÇA); OUTROS: FEBRE, VAGINITE (INFLAMAÇÃO DA VAGINA), ERITEMA (VERMELHIDÃO INFLAMATÓRIA DA PELE); REAÇÕES NO LOCAL DA ADMINISTRAÇÃO DA INFUSÃO INTRAVENOSA OCORRERAM EM 5,2% DOS PACIENTES; ESTAS REAÇÕES FORAM: FLEBITE (INFLAMAÇÃO DE UMA VEIA - 2,9%) E INFLAMAÇÃO (0,1%). A ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR DE CLOCEF® FOI MUITO BEM TOLERADA; APENAS 2,6% DOS PACIENTES APRESENTARAM DOR OU INFLAMAÇÃO NO LOCAL DA APLICAÇÃO. AS ALTERAÇÕES NOS TESTES LABORATORIAIS QUE OCORRERAM DURANTE ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM VALORES BASAIS NORMAIS FORAM PASSAGEIRAS.

Condução em caso de superdose: Sinações de superdose incluem encefalopatia (distúrbio de consciência, incluindo confusão, alucinações, tórpor e coma), mioclonia, convulsões e excitabilidade neuromuscular. No caso de superdose grave, especialmente em pacientes com a função renal comprometida, a hemodiálise ajudará na remoção da cefepima do organismo; diálise peritoneal não é indicada nestes casos. Procure socorro médico imediatamente.

Cuidados de conservação e uso: ANTES DA RECONSTITUIÇÃO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER



DALUOZ UMIDADE.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas:

Propriedades Farmacodinâmicas: Clocef® pó para solução injetável é um antibiótico cefalosporínico de amplo espectro para administração intramuscular ou intravenosa. Clocef® é uma mistura estéril de cloridrato de cefepima e L-arginina. A L-arginina, em uma concentração aproximada de 725mg/g de cefepima, é adicionada para controlar o pH da solução reconstituída entre 4,0 e 6,0. A cefepima é um agente bactericida que age por inibição da síntese da parede celular bacteriana. A cefepima tem amplo espectro de atividade contra uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo a maioria das cepas resistentes aos aminoglicosídeos ou às cefalosporinas de terceira geração. A cefepima é altamente resistente à hidrólise pela maioria das betalactamases e tem baixa afinidade por betalactamases cromossomicamente codificadas, exibindo rápida penetração nas células bacterianas por betalactamases Gram-negativas. Em estudos usando *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae*, a cefepima demonstrou máxima afinidade pela proteína de ligação a penicilina (PLP) 3, seguida pela PLP 2 e, então, pelas PLP's 1a e 1b. A ligação à PLP 2 ocorre com afinidade significativamente mais alta do que com outras cefalosporinas parenterais, o que pode aumentar sua atividade antibacteriana. A afinidade moderada da cefepima pelas PLP's 1a e 1b também pode contribuir para sua atividade bactericida total. A cefepima mostrou-se bactericida pela análise da relação tempo-inibição (curva de inibição) e pela determinação das concentrações bactericidas mínimas (CBM) para uma ampla variedade de bactérias. O índice CBM/CIM (concentração inibitória mínima) não foi maior que 2 para a maioria (mais de 80%) dos isolados de todas as espécies Gram-positivas e Gram-negativas analisadas. Foi demonstrado sinergismo com os aminoglicosídeos *in vitro*, principalmente com isolados de *Pseudomonas aeruginosa*.

A cefepima mostrou-se ativa contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos: Gram-positivos aeróbios: *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas produtoras de betalactamase), *Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas produtoras de betalactamase), outros estafilococos entre os quais *S. hominis* e *S. saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococo do Grupo A), *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do Grupo B), *Streptococcus pneumoniae* (incluindo cepas de resistência intermediária à penicilina com CIM de 0,1 a 1 µg/mL), outros estreptococos beta-hemolíticos (Grupos C, G, F, S, bovis (Grupo D) e estreptococos *Viridans*. A maioria das cepas de enterococos, por exemplo *Enterococcus faecalis*, e estafilococos resistentes à metilicina, são resistentes à maioria das cefalosporinas, inclusive a cefepima. Gram-negativos aeróbios: *Pseudomonas sp.*, entre os quais *P. aeruginosa*, *P. putida* e *P. stutzeri*; *Escherichia coli*; *Klebsiella coli*, entre os quais *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *K. ozaenae*; *Enterobacter sp.*, entre os quais *E. cloacae*, *E. aerogenes* e *E. sakazakii*; *Parityes agglomerans* (anteriormente conhecido como *Enterobacter agglomerans*); *Proteus sp.*, entre os quais *P. mirabilis* e *P. vulgaris*; *Aeromonas hydrophila*; *Campylobacter sp.*; *Citrobacter sp.*, entre os quais *C. diversus* e *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de betalactamase), *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Brachyella catarrhalis*) (incluindo cepas produtoras de betalactamase); *Neisseria meningitidis* (incluindo cepas produtoras de betalactamase); *Neisseria meningitidis*; *Providencia sp.*, entre os quais *P. rettgeri* e *P. stuartii*; *Salmonella sp.*, *Serratia*, entre os quais *S. marcescens* e *S. liquefaciens*; *Shigella sp.*; *Yersinia enterocolitica*. A cefepima é inativa contra muitas cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente conhecida como *Xanthomonas maltophilia* e *Pseudomonas maltophilia*) e *Acinetobacter sp. Anaeróbios: Bacteroides sp., Clostridium perfringens, Fusobacterium sp., Mobiluncus sp., Peptostreptococcus sp., Prevotella melaninogenica* (anteriormente conhecida como *Bacteroides melaninogenicus*, *Vellinella sp.*

A cefepima é inativa contra *Bacteroides fragilis* e *Clostridium difficile*.

Propriedades Farmacocinéticas:

Adultos: As concentrações plasmáticas médias de cefepima observadas em adultos saudios do sexo masculino em vários momentos após infusões intravenosas ou injeções intramusculares únicas de 30 minutos com 1g e 2g estão resumidas na Tabela 2.

Após administração intramuscular a cefepima é completamente absorvida.

Tabela 1: Concentrações plasmáticas médias de cefepima (µg/mL) em pacientes adultos saudios do sexo masculino

Dose de cefepima	0,5h	1h	2h	4h	8h	12h
1g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
1g IM	14,8	25,9	26,3	46	4,5	1,4
2g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

A cefepima é metabolizada a N-metilpirolidino, que é rapidamente convertida a N-óxido. A recuperação urinária da cefepima inalterada representa aproximadamente 85% da dose administrada; altas concentrações de cefepima inalterada são encontradas na urina. Menos de 1% da dose administrada é recuperada da urina como N-metilpirolidino, 6,8% como N-óxido e 2,5% como um epímero da cefepima. Aligação da cefepima as proteínas séricas é em média de 16,4% e não depende da concentração no soro.

A meia-vida média de eliminação da cefepima é de aproximadamente 2 horas e não varia com relação à dose entre 250mg e 2g. Não houve acúmulo em indivíduos saudios recebendo doses de até 2g IV a cada 8 horas por um período de 9 dias. O clearance corpóreo total médio é de 120L/min. O clearance renal médio da cefepima é de 110L/min, sugerindo que a cefepima é eliminada quase que exclusivamente por mecanismos renaes, principalmente por filtração glomerular.

Pacientes idosos: Construíu-se que voluntários saudios com 65 anos de idade, ou mais, que receberam dose única de 1g IV de Clocef®, tiveram valores de área sob a curva (AUC) maiores e de clearance renal menores, quando comparados a pacientes mais jovens. O ajuste de dose em pacientes idosos é recomendado se a função renal estiver comprometida.

A farmacocinética da cefepima permaneceu inalterada em pacientes com disfunção hepática que receberam dose única de 1g, e não apresentou alterações de significância clínica em pacientes com função cística, não sendo, portanto, necessário alterar a dose de Clocef® nesta população de pacientes. Em pacientes com vários graus de insuficiência renal, a meia-vida de eliminação é prolongada, apresentando uma relação linear entre o clearance corpóreo total e o clearance da creatinina. Isto serve

como base para recomendações de ajuste de dose neste grupo de pacientes. A meia-vida média em pacientes com disfunção grave, que necessitam de diálise, é de 13 horas para hemodiálise e de 19 horas para diálise peritoneal contínua de ambulatório.

Pediátricos: A farmacocinética da cefepima em doses múltiplas e em dose única foi avaliada em pacientes com idades entre 2,1 meses a 12,2 anos que receberam doses de 50mg/kg administradas por infusão IV ou injeção IM, doses múltiplas foram administradas a cada 8 ou 12 horas durante pelo menos 48 horas.

Após dose única IV, a média do clearance corpóreo total foi de 3,3mL/min/kg e o volume médio de distribuição foi de 0,3l/kg. A meia-vida média de eliminação foi de 1,7 horas. A recuperação urinária da cefepima inalterada foi de 60,4% da dose administrada e o clearance renal foi a principal via de eliminação com média de 2,0mL/min/kg. Outros múltiplas doses IV, as concentrações plasmáticas médias de cefepima no estado de equilíbrio foram similares às concentrações após a primeira dose, com discreto acúmulo após repetidas doses. Outros parâmetros farmacocinéticos em lactentes e crianças não foram diferentes entre a primeira dose e determinações em estado de equilíbrio, independentemente do intervalo entre as doses (a cada 8 ou 12 horas). Também não houve diferenças farmacocinéticas entre os pacientes de diferentes idades ou entre pacientes do sexo masculino e feminino. Após injeção IM em estado de equilíbrio, a concentração plasmática média de 68µg/mL foi obtida depois de 0,75 hora. A média da concentração mínima, após injeção IM em estado de equilíbrio foi de 6,0µg/mL em 8 horas. A biodisponibilidade média foi de 82% após injeção IM.

Concentrações de cefepima no líquido cefalorraquidiano e plasmático são apresentadas na Tabela 2: Tabela 2: Média (desvio padrão - DP) das concentrações no líquido cefalorraquidiano (LCR) e plasmático (PL) e índice LCR/PL da cefepima em lactentes e crianças.*

Horário da Coleta (h)	N	Concentração Plasmática (µg/mL)	Concentração no LCR (µg/mL)	Índice LCR/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* Pacientes com idades entre 3,1 meses a 12 anos, com média de idade (DP) de 2,6 (3,0) anos. Pacientes com suspeita de infecção no Sistema Nervoso Central (SNC) foram tratados com cefepima, 50mg/kg, administrada por infusão IV de 5 a 20 minutos a cada 8 horas. Amostras de sangue e de LCR foram coletadas de pacientes selecionados, aproximadamente em 0,5, 1, 2, 4 e 8 horas após o final da infusão no 2º ou 3º dia de terapia com a cefepima.

Foi observada melhora clínica com o uso de Clocef® no tratamento da exacerbação de infecções pulmonares agudas em pacientes com fibrose cística (N=24, idade média de 15 anos, variando de 5 a 47 anos de idade). A terapia antibacteriana pode não alcançar a erradicação bacteriológica nesta população de pacientes. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na farmacocinética da cefepima em pacientes com fibrose cística.

Insuficiência renal: A farmacocinética de cefepima foi observada em pacientes com insuficiência renal em graus variados. A meia-vida média em pacientes necessitando de hemodiálise foi de 13,5 (±2,7) horas e em pacientes necessitando de hemodiálise peritoneal contínua foi de 19 (±2) horas. O clearance corpóreo total de cefepima reduziu proporcionalmente com o clearance de creatinina em pacientes com função renal anormal, que serve de base para recomendações de ajuste de dose neste grupo de pacientes.

Insuficiência hepática: A farmacocinética de cefepima não alterou em pacientes com insuficiência hepática que receberam dose única de 1g.

Testes de sensibilidade:

Adultos de difusão: Resultados laboratoriais de testes de sensibilidade com disco único padronizado, usando-se discos de 30µg de cefepima, conforme determinação do *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), devem ser interpretados de acordo com o seguinte critério, em relação ao diâmetro do halo (mm):

Microrganismos que não sejam *Haemophilus sp.* e *S. Pneumoniae*: Suscetível 18mm, Intermediário de 15-17mm, Resistente 14mm.

Haemophilus sp.: Suscetível 26mm.

Isolados destas espécies devem ser testados quanto a sensibilidade usando métodos de teste especializados. Isolados de *Haemophilus sp.* com halos < 26mm devem ser considerados equivocados e devem ser avaliados adicionalmente. Isolados de *S. pneumoniae* devem ser testados novamente contra um disco de 1µg de oxacilina; isolados com halos < 20mm podem ser considerados suscetíveis a cefepima. Sensível indica que o patógeno é, provavelmente, inibido por concentrações plasmáticas que são geralmente alcançadas. Intermediário indica que o organismo é sensível quando altas doses são usadas ou quando a infecção está confinada a tecidos e fluidos (por ex.: fluido intersticial e urina), nos quais altos níveis de antibióticos são atingidos. Resistente indica que é improvável que a concentração de antibiótico alcançável seja inibitória a outra terapia deve ser instituída. A sensibilidade de microrganismos deve ser avaliada com discos de cefepima, porque esta tem-se mostrado ativa *in vitro* contra certas cepas resistentes a outros discos de betalactamase. O disco de cefepima não deve ser utilizado para avaliar a sensibilidade frente a outras cefalosporinas. Procedimentos padronizados de controle de qualidade preconizam o uso de cepas controle.

Técnicas de diluição: Usando-se métodos padronizados de diluição ou equivalentes (ex.: E-test™), os valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) obtidos devem ser interpretados de acordo com o seguinte critério, em relação a CIM (µg/mL):

Microrganismos que não sejam *Haemophilus sp.* e *S. pneumoniae*: Suscetível 8, Intermediário-16, Resistente 32.

Haemophilus sp.: Suscetível 2.

Isolados destas espécies devem ser testados quanto a sensibilidade usando métodos de testes de diluição especializados. Cepas de *Haemophilus sp.* com CIM's maiores que 2µg/mL devem ser consideradas equivocadas e devem ser avaliadas adicionalmente. Se o isolado de *S. pneumoniae* não for recuperado de um paciente com meningite, cepas de pneumococos com CIM's intermediárias podem responder à terapia com cefepima. Assim como as técnicas de difusão, as técnicas de diluição preconizam



o uso de caps controle.

Indicações:

Adultos: Clocef[®] é indicado no tratamento, em adultos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefepima: infecções do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia e bronquite; infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e infecções não complicadas; infecções da pele e estruturas cutâneas; infecções intra-abdominais, incluindo peritonite e infecções do trato biliar; infecções ginecológicas; septicemia e tratamento empírico em pacientes neutropênicos febris. Clocef[®] também está indicado para a profilaxia cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia de cólon e reto.

Crianças: Clocef[®] é indicado no tratamento, em pacientes pediátricos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefepima: pneumonia; infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e infecções não complicadas; infecções da pele e estruturas cutâneas; septicemia; tratamento empírico em pacientes neutropênicos febris e meningite bacteriana.

Devem ser realizados testes de cultura e sensibilidade quando apropriados para se determinar a sensibilidade do patógeno à cefepima. A terapia empírica com Clocef[®] pode ser instituída antes de se conhecer os resultados dos testes de sensibilidade; entretanto, a antibioticoterapia deverá ser ajustada de acordo com os resultados, assim que estiverem disponíveis. Devido ao seu amplo espectro de atividade bactericida contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, Clocef[®] pode ser usado como monoterapia antes da identificação do(s) patógeno(s). Em pacientes sob risco de infecções mistas de aeróbios anaeróbios, particularmente se bactérias não sensíveis à cefepima estiverem presentes, terapia inicial concomitante com um agente anti-aeróbio é recomendada antes que o patógeno seja conhecido. Uma vez que estes resultados estiverem disponíveis, a terapia concomitante com Clocef[®] e outros agentes anti-infecciosos pode ou não ser necessária, dependendo da sensibilidade do microorganismo.

CONTRAINDICAÇÕES: CLOCEF[®] É CONTRAINDICADO PARA PACIENTES QUE TENHAM DEMONSTRADO REAÇÕES PREVIAS DE HIPERSENSIBILIDADE A ALGUM COMPONENTE DA FORMULAÇÃO, A ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS CEFALOSPORINAS, A PENICILINAS OU A OUTROS ANTIBIÓTICOS β-LACTÂMICOS.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: Clocef[®] pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa.

Preparação das soluções e administração: Antes da diluição água de frasco-ampola ainda fechado para soltar o pó do fundo, com batidas leves e injeção do diluente em turbilhão no interior do frasco-ampola para propiciar uma homogeneização mais efetiva. Clocef[®] só deve ser reconstituído utilizando-se os volumes de diluentes descritos na Tabela 3; os diluentes a serem utilizados são identificados após a tabela a seguir. Tabela 3: Preparo das soluções de Clocef[®]

Administração (frasco-ampola)	Volume de diluente a ser adicionado (mL)	Volume aproximado no frasco-ampola (mL)	Concentração aproximada de cefepima (mg/mL)
Intravenosa	1g	10	11,4
	2g	10	90
Intramuscular	1g	3	230

Administração intravenosa (IV): É a via de administração preferencial para pacientes com infecções graves ou com risco de morte, principalmente se existe a possibilidade de choque.

Para a administração IV direta, reconstituir Clocef[®] com água estéril para injeção, solução injetável de glicose a 5% ou soro fisiológico a 0,9%, utilizando-se os volumes de diluente descritos na Tabela 4. A solução resultante deve ser injetada diretamente na veia por período de três a cinco minutos ou injetada no tubo do equipamento de administração, enquanto o paciente estiver recebendo líquido intravenoso compatível. Para infusão IV, reconstituir a dose de 500mg, 1g ou 2g, como descrito anteriormente para administração IV direta e adicionar a quantidade apropriada da solução resultante em um recipiente com um dos líquidos intravenosos compatíveis. A solução resultante deve ser administrada por um período de aproximadamente 30 minutos.

Administração intramuscular (IM): Clocef[®] deve ser reconstituído com um dos seguintes diluentes (utilizando-se os volumes descritos na Tabela 3): água estéril para injeção, soro fisiológico a 0,9%, solução injetável de glicose a 5% ou água bacteriostática para injeção com parabenos ou álcool benzílico; então administrado por injeção IM profunda em uma grande massa muscular (como o quadrante superior externo da região glútea). Em um estudo farmacocinético, doses de 1g (volume < 3,1mL) foram administradas em injeção local única; a dose máxima IM (2g/6,2mL) foi administrada em dois locais. Embora Clocef[®] possa ser reconstituído com cloridrato de lidocaína a 0,5 ou 1,0%, esta normalmente não é necessária, pois Clocef[®] causa pouca ou nenhuma dor na administração IM.

Compatibilidade e estabilidade:

Intravenosa: Clocef[®] é compatível em concentrações entre 1 e 40mg/mL com os seguintes líquidos para infusão IV: soro fisiológico a 0,9%, solução injetável de glicose a 5% ou 10%, injeção de lactato de sódio M6, solução injetável de glicose a 5% e soro fisiológico a 0,9%, solução injetável de Ringer Lactato e solução injetável de glicose a 5%. Essas soluções são estáveis por 24 horas à temperatura ambiente ou por 7 dias sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Informações sobre a estabilidade e compatibilidade de Clocef[®] em associações estão resumidas na Tabela 4.

Concentração de Clocef [®]	Droga Associada e Concentração	Solução para Infusão IV	Tempo de Estabilidade	
			Temp. Ambiente (20°C-25°C)	Refrigeração
40mg/mL	Amicacina 6mg/mL	SF ou SG5%	24 horas	7 dias
40mg/mL	Ampicilina 1mg/mL	SG5%	8 horas	8 horas
40mg/mL	Ampicilina 10mg/mL	SG5%	2 horas	8 horas
40mg/mL	Ampicilina 1mg/mL	SF	24 horas	48 horas
40mg/mL	Ampicilina 10mg/mL	SF	8 horas	48 horas
4mg/mL	Ampicilina 40mg/mL	SF	8 horas	8 horas
4-40mg/mL	Clindamicina 0,25-6mg/mL	SF ou SG5%	24 horas	7 dias

4mg/mL	Heparina 10-50Unidades/mL	SF ou SG5%	24 horas	7 dias
4mg/mL	Cloreto de potássio 10-40mEq/L	SF ou SG5%	24 horas	7 dias
4mg/mL	Teofilina 0,8mg/mL	SG5%	24 horas	7 dias
1-4mg/mL	NA	Solução para nutrição parenteral (a)	8 horas	3 dias
0,125-0,25mg/mL	NA	Solução para dialíse	24 horas à 1 temp. Ambiente e iluminação ou 37°C	7 dias

(a) = Aminosina(r) II 4,25% em glicose 25% com eletrólitos e cálcio; (b) = Inpersol(r) com 4,25% de glicose; SF = Solução fisiológica a 0,9% para injeção; SG5% = Solução injetável de glicose a 5%; NA = não aplicável.

As soluções de Clocef[®], assim como a maioria dos antibióticos betalactâmicos, não devem ser associadas com soluções de metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de tobramicina ou sulfato de netilmicina, devido à incompatibilidade física e química. Entretanto, caso a terapia concomitante com Clocef[®] seja indicada, cada um desses antibióticos poderá ser administrado separadamente.

Intramuscular: Clocef[®] reconstituído como descrito (Tabela 4) e estável por 24 horas à temperatura ambiente (20°C a 25°C) ou por 7 dias sob refrigeração (2°C a 8°C) quando são usados os seguintes diluentes: água estéril para injeção, soro fisiológico a 0,9%, solução injetável de glicose a 5%, água bacteriostática para injeção com parabenos ou álcool benzílico, ou cloridrato de lidocaína a 0,5 ou 1,0%. Os medicamentos de uso parenteral devem ser visualmente inspecionados antes da administração com relação a materiais estranhos, e não devem ser utilizados se estes estiverem presentes.

Como ocorre com outras cefalosporinas, a cor de Clocef[®] pó e da solução reconstituída pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.

ANTES DA RECONSTITUIÇÃO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 a 30°C), PROTEGIDO DA LUZ E UMIDADE.

Posologia: Clocef[®] deve ser administrado por via intravenosa ou por via intramuscular. A dose e a via de administração variam de acordo com a sensibilidade do patógeno, com a gravidade da infecção, com a função renal e com a condição geral do paciente.

Adultos e Pacientes Pediátricos > 40kg com função renal normal: Infecções leves a moderadas do trato urinário: 1g IV ou IM a cada 12 horas; outras infecções leves a moderadas, diferentes das infecções do trato urinário: 1g IV ou IM a cada 12 horas; infecções graves: 2g IV a cada 12 horas e infecções muito graves ou com risco de morte: 2g IV a cada 8 horas. A duração normal do tratamento é de 7 a 10 dias; porém, infecções mais graves podem necessitar de tratamento mais prolongado. Para o tratamento de infecção de neutropenia febril, a duração prevista da terapia é de 7 dias ou até a resolução da neutropenia.

Profilaxia Cirúrgica (Adultos): A dose recomendada para a profilaxia de pacientes submetidos a cirurgia de cólon e reto segue abaixo:

Uma dose única de 2g IV de Clocef[®] (infusão com duração de 30 min, iniciando 60 min antes da incisão cirúrgica inicial). Uma dose única de 500mg IV de metronidazol deve ser administrada imediatamente após o término da infusão de Clocef[®]. O metronidazol deve ser preparado e administrado de acordo com a bula oficial do produto. Devido à incompatibilidade, Clocef[®] e metronidazol não devem ser misturados no mesmo recipiente, recomenda-se enxaguar o equipo de administração intravenosa com um líquido compatível antes da infusão do metronidazol. Caso o procedimento cirúrgico se prolongue por mais de 12 horas a partir da dose profilática inicial, uma segunda dose de Clocef[®] seguida por metronidazol deve ser administrada 12 horas após a dose profilática inicial.

Pacientes pediátricos com função renal normal (2 meses de idade ou mais):

Doses conforme recomendadas:
-Pneumonia, infecções do trato urinário, infecções da pele e estruturas cutâneas (pacientes pediátricos com mais de 2 meses de idade e peso corpóreo 40kg): 50mg/kg a cada 12 horas durante 10 dias. Para infecções mais graves pode ser usado um intervalo de 8 horas entre as doses.

-Septicemia, meningite bacteriana e tratamento empírico da neutropenia febril (pacientes pediátricos com mais de 2 meses de idade e peso corpóreo 40kg): 50mg/kg a cada 8 horas durante 7-10 dias.

A experiência com o uso de Clocef[®] em pacientes pediátricos com menos de 2 meses de idade é limitada. Embora esta experiência tenha sido alcançada usando-se a dose de 50mg/kg, os dados farmacocinéticos obtidos em pacientes com mais de 2 meses de idade sugerem que a dose de 30mg/kg a cada 8 ou 12 horas pode ser considerada para pacientes entre 1 e 2 meses de idade. As doses de 50mg/kg para pacientes com mais de 2 meses de idade e de 30mg/kg para pacientes entre 1 e 2 meses de idades são comparáveis a dose de 2g para adultos. A administração de Clocef[®] nestes pacientes deverá ser cuidadosamente monitorada. Para pacientes pediátricos com peso corpóreo acima de 40kg, aplicam-se as doses recomendadas para adultos. A dose recomendada para pacientes pediátricos não deve exceder a dose máxima recomendada para adultos (2g a cada 8 horas). A experiência com a administração intramuscular em pacientes pediátricos é limitada.

Pacientes com disfunção renal: Em pacientes com disfunção renal, a dose de cefepima deve ser ajustada para compensar o índice menor de eliminação renal. A dose inicial recomendada de cefepima em pacientes com disfunção renal leve a moderada deve ser a mesma que em pacientes com função renal normal. As doses de manutenção recomendadas de cefepima em pacientes adultos com disfunção renal estão presentes na Tabela 5. Quando somente uma medida da creatinina sérica está disponível, a seguinte fórmula (equação de Cockcroft e Gault) pode ser usada para estimar o clearance da creatinina. A creatinina sérica deve representar uma condição normal da função renal:

Homens: $clearance\ da\ creatinina\ (mL/min) = \frac{peso\ (kg) \times (140 - idade)}{72 \times creatinina\ sérica\ (mg/dL)}$

Mulheres: $0,85 \times$ valor calculado usando a fórmula para homens.

Tabela 5. Esquema de doses de manutenção recomendada em pacientes adultos com disfunção renal*

Clearance de creatinina (mL/min)	DOSE DE MANUTENÇÃO RECOMENDADA (Dose usual, sem ajuste necessário)		
	2g a cada 8 horas	2g a cada 12 horas	1g a cada 12 horas
>50	2g a cada 8 horas	2g a cada 12 horas	1g a cada 12 horas
30-50	2g a cada 12 horas	2g a cada 24 horas	1g a cada 24 horas



11-29	2g a cada 24 horas	1g a cada 24 horas	
≤10	1g a cada 24 horas		

Os pacientes que estão submetidos a hemodálise e concomitantemente recebendo cefepima, a dose de cefepima deve ser como segue: 1g de cefepima como dose de ataque no primeiro dia de tratamento e 500mg por dia a partir do 2º dia. Nos dias de diálise, cefepima deve ser administrado após a diálise. Sempre que possível cefepima deve ser administrado na mesma hora a cada dia.

Pacientes submetidos à diálise: Em pacientes submetidos à hemodálise, aproximadamente 68% da quantidade total de cefepima presente no organismo no início da diálise será removida durante um período de 3 horas de diálise. Em pacientes submetidos à diálise peritoneal contínua em ambulatório, a cefepima pode ser administrada nas mesmas doses recomendadas para pacientes com função renal normal, isto é, 1g ou 2g, dependendo da gravidade da infecção, porém com intervalo entre as doses de 48 horas.

Pacientes pediátricos com disfunção renal: Uma vez que a excreção urinária é a principal via de eliminação da cefepima em pacientes pediátricos, o ajuste das doses de Clocef[®] deve ser considerado nesta população.

Como recomendado anteriormente na Tabela 6, os mesmos aumentos nos intervalos das doses e/ou reduções de doses devem ser usados. Quando somente o valor da creatinina sérica estiver disponível, o clearance de creatinina pode ser estimado utilizando-se os seguintes métodos:

$Clearance\ de\ creatinina\ (mL/min) 1,73m^2 = \frac{0,55 \times altura\ (centímetros)\ ou\ creatinina\ sérica\ (mg/dL)}{}$

$Clearance\ de\ creatinina\ (mL/min) 1,73m^2 = \frac{0,52 \times altura\ (centímetros) - 3,6}{creatinina\ sérica\ (mg/dL)}$

Disfunção hepática: Não é necessário ajuste de dose para pacientes com alterações da função hepática.

ADVERTÊNCIAS: EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL, COMO A REDUÇÃO DO DÉBITO URINÁRIO POR CAUSA DE INSUFICIÊNCIA RENAL (CLEARANCE DA CREATININA < 50mL/MIN) OU OUTRAS CONDIÇÕES QUE POSSAM COMPROMETER A FUNÇÃO RENAL, A DOSE DE CLOCEF[®] DEVE SER AJUSTADA PARA COMPENSAR O ÍNDICE MENOR DE ELIMINAÇÃO RENAL, COMO CONCENTRAÇÕES SÉRICAS ALTAS E PROLONGADAS DE ANTIBIÓTICOS PODEM OCORRER COM DOSES USUAIS EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL OU OUTRAS CONDIÇÕES QUE PODEM COMPROMETER A FUNÇÃO RENAL, A DOSE DE MANUTENÇÃO DEVE SER REDUZIDA QUANDO CEFEPIMA É ADMINISTRADA EM TAIS PACIENTES. DOSES CONTÍNUAS DEVEM SER DETERMINADAS PELO GRAU DA DISFUNÇÃO RENAL, GRAVIDADE DA INFECÇÃO E SEVERIDADE DOS AGENTES PATÓGENOS DURANTE A FARMACOVIGILÂNCIA, OS SEGUINTE EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS FORAM REPORTADOS: ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL (DISTRÚBIOS DE CONSCIÊNCIA INCLUINDO CONFUSÃO, ALUCINAÇÕES, TROPOR E COMA), MIOCLONIA, CONVULSÕES (INCLUINDO ESTADO EPILEPTÍCO NÃO CONVULSIVO), E/OU INSUFICIÊNCIA RENAL. A MAIORIA DOS CASOS OCORREU EM PACIENTES COM PROBLEMAS RENAIS QUE RECEBERAM DOSES DE CLOCEF[®] QUE EXCEDERAM AS RECOMENDADAS. EM

GERAL, SINTOMAS NEUROTÓXICOS FORAM RESOLVIDOS APÓS A DESCONTINUAÇÃO DE CEFEPIMA E/OU APÓS A HEMODIÁLISE, ENTRETANTO, ALGUNS DESTES CASOS TIVERAM EFEITO FATAL. OS ANTIBIÓTICOS DEVEM SER ADMINISTRADOS COM CAUTELA A QUALQUER PACIENTE QUE TENHA DEMONSTRADO ALGUMA FORMA DE ALERGIA, PRINCIPALMENTE OS

MEDICAMENTOS SE OCORRER REAÇÃO ALÉRGICA COM CLOCEF[®], DESCONTINUAR O MEDICAMENTO E TRATAR O PACIENTE ADEQUADAMENTE. REAÇÕES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDADE PODEM EXIGIR A ADMINISTRAÇÃO DE EPINEFRINA OU OUTRA TERAPIA DE SUPORTE. ANTES QUE A TERAPIA COM CLOCEF[®] SEJA INSTITUÍDA, DEVE SER FEITA UMA ANÁLISE CUIDADOSA PARA DETERMINAR SE O PACIENTE TEVE REAÇÕES IMEDIATAS DE HIPERSENSIBILIDADE PREVIAS À CEFEPIMA, CEFALOSPORINAS, PENICILINAS, OU OUTRAS

DROGAS. SE O PRODUTO FOR PRESCRITO A PACIENTES SENSÍVEIS A PENICILINAS, DEVE-SE FAZÊ-LO COM CAUTELA, POIS FOI RELATADA QUE A HIPERSENSIBILIDADE CRUZADA COM ANTIBIÓTICOS β-LACTÂMICOS PODE OCORRER EM MAIS DE 10% DOS PACIENTES COM HISTÓRICO DE ALERGIA A PENICILINA. SE UMA REAÇÃO ALÉRGICA A CLOCEF[®] OCORRER, A DROGA DEVE SER DESCONTINUADA. REAÇÕES SÉRIAS DE HIPERSENSIBILIDADE AGUDA PODEM NECESSITAR DE TRATAMENTO COM EPINEFRINA E OUTRAS MEDIDAS DE EMERGÊNCIAS, INCLUINDO OXIGÊNIO, CORTICOSTERÓIDES, FLUIDOS INTRAVENOSOS, ANTI-HISTAMÍNICOS INTRAVENOSOS, AMINOPRESSORES, E MONITORAÇÃO DAS VIAS AERÉAS, INDICADOS CLINICAMENTE. COLITE PSEUDOMEMBRANOSA FOI RELATADA VIRTUALMENTE COM TODOS OS ANTIBIÓTICOS DE AMPLO ESPECTRO, INCLUSIVE A CEFEPIMA, PORTANTO, É NECESSÁRIO CONSIDERAR ESTE DIAGNÓSTICO EM PACIENTES QUE DESENVOLVEM DIARRÉIA

EM ASSOCIAÇÃO COM O USO DE ANTIBIÓTICOS. CASOS LEVES DE COLITE PODEM RESPONDER SIMPLEMENTE À DESCONTINUAÇÃO DA DROGA. CASOS MODERADOS A GRAVES PODEM SER TRATADOS COM VANCOMICINA. A FUNÇÃO RENAL DEVE SER CUIDADOSAMENTE MONITORADA. SE DROGAS COM POTENCIAL NEUROTÓXICO, COMO AMINOGLICOSÍDEOS E OUTROS DIURÉTICOS, FOREM ADMINISTRADOS COM CLOCEF[®], COMO OCORRE COM TODOS ANTIBIÓTICOS, O USO DE CLOCEF[®] PODE RESULTAR EM SUPERCRESCIMENTO DE ORGANISMOS NÃO SENSÍVEIS. NA OCORRÊNCIA DE SUPERINFECÇÃO DURANTE A TERAPIA, DEVEM SER TOMADAS MEDIDAS ADEQUADAS. O EFEITO DE CLOCEF[®] SOBRE PACIENTES DRUG-DEPENDENTES OU OPERANDO MÁQUINAS NÃO FOI ESTUDADO.

Carcinogênese, mutagenese e danos à fertilidade: Nenhum estudo prolongado em animais foi conduzido para se avaliar o potencial carcinogênico. Os testes *in vitro* e *in vivo* para genotoxicidade mostraram que cefepima não é genotóxico. Não foi observado comprometimento da fertilidade em ratos.

Uso durante a gravidez e Amamentação: Estudos de reprodução em camundongos, ratos e coelhos não mostraram evidências de dano fetal, no entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Pelo fato dos estudos de reprodução em animais não serem sempre preditivos da resposta humana, esta droga deverá ser usada durante a gravidez somente se claramente necessário. A cefepima é excretada no leite humano em concentrações muito baixas. A administração de cefepima deve ser feita com muita cautela a lactantes.

Categoria de risco na gravidez: Categoria B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do

cirurgião-dentista.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Idosos: Dos mais de 6400 adultos tratados com Clocef[®] em estudos clínicos, 35% tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 16% tinham 75 anos de idade ou mais. Nos estudos clínicos, os geriatrícos que receberam a dose comumente recomendada para adultos mostraram eficácia clínica e segurança comparáveis à eficácia clínica e segurança em pacientes adultos não geriatrícos, a não ser que estes pacientes tivessem insuficiência renal. Houve discreto aumento da meia-vida de eliminação e menor valor do clearance renal, quando comparados com os de pessoas mais jovens. Ajustes de dose são recomendados se a função renal estiver comprometida. Saiba-se que a cefepima é substancialmente excretada pelos rins e o risco de reações tóxicas a esta droga pode ser maior em pacientes com função renal prejudicada. Como os pacientes geriatrícos têm maior probabilidade de terem função renal diminuída, cuidados devem ser tomados na escolha da dose e a função renal deve ser monitorizada. Eventos adversos sérios, incluindo encefalopatia reversível (distúrbios de consciência incluindo confusão, alucinações, tópor e coma), mioclonia, convulsões (incluindo estado epiléptico não convulsivo) e/ou insuficiência renal ocorreram em pacientes geriatrícos com insuficiência renal com doses usuais de cefepima.

Crianças: A segurança de Clocef[®] em lactentes e crianças é similar à observada em adultos. O evento adverso mais frequentemente relatado e considerado relacionado ao Clocef[®], em estudos clínicos, foi erupção cutânea.

Intrações medicamentosas: A função renal deve ser cuidadosamente monitorada se altas doses de aminoglicosídeos forem administradas com Clocef[®], devido ao aumento do potencial nefrotóxico e tóxico dos antibióticos aminoglicosídeos. Foi relatada nefrototoxicidade após administração concomitante de outras cefalosporinas com diuréticos potentes como a furosemida.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: CLOCEF[®] É GERALMENTE BEM TOLERADO. EM ESTUDOS CLÍNICOS (N=5.598), OS EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS FORAM SINTOMAS GASTRINTestinaIS E REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE. EVENTOS ADVERSOS CONSIDERADOS COMO CERTO, PROVÁVEL OU POSSÍVEL EM RELAÇÃO AO CLOCEF[®] ESTÃO RELACIONADOS A SEGUIR. OS EVENTOS ADVERSOS QUE OCORRERAM A UMA INCIDÊNCIA DE 0,1 A 1% (EXCETO NÃO OBSERVADO) FORAM: HIPERSENSIBILIDADE, ERUPÇÕES DA PELE (1,8%), PRURIDO, URTICÁRIA; GASTRINTestinaIS: NAUSEAS, VÔMITOS, CANDIDÍASE ORAL, DIARRÉIA (1,2%), COLITE (INCLUSIVE COLITE PSEUDOMEMBRANOSA); SISTEMA NERVOSO CENTRAL: CEFALIA; OUTROS: FEBRE, VAGINITE, ERITEMA.

EVENTOS QUE OCORRERAM ENTRE 0,05% - 0,1% FORAM: DOR ABDOMINAL, CONSTIPAÇÃO, VASODILATAÇÃO, DISPNEIA, TONTURA, PARESTESIA, PRURIDO GONITAL, ALTERAÇÃO DE PALADAR, CALÁRFIS E CANDIDÍASE INESPECÍFICA. EVENTOS DE SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA QUE OCORRERAM COM INCIDÊNCIA INFERIOR A 0,05% INCLUEM ANAFILAXIA E CONVULSÕES.

REAÇÕES LOCAIS DA ADMINISTRAÇÃO DA INFUSÃO IV OCORRERAM EM 5,2% DOS PACIENTES; ESTAS REAÇÕES FORAM: FLEBITE (2,9%) E INFLAMAÇÃO (0,1%). ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR DE CLOCEF[®] FOI MUITO BEM TOLERADA; APENAS 2,6% DOS PACIENTES APRESENTARAM DOR OU INFLAMAÇÃO LOCAL DA APLICAÇÃO.

AS ANORMALIDADES NOS TESTES LABORATORIAIS QUE OCORRERAM DURANTE ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM VÁRIAS BASES NORMAIS FORAM TRANSITÓRIAS. REAÇÕES QUE OCORRERAM COM INCIDÊNCIA ENTRE 1% E 2% FORAM: ELEVACÕES NA ALANINA AMINOTRANSFERASE (3,6%), ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (2,5%), FOSFATASE ALCALINA, BILIRRUBINA TOTAL, ANEMIA, EOSINOFILIA, TEMPO DE PROTROMBINA PROLONGADO, TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (2,8%) E TESTE DE COOMBS POSITIVO SEM HEMOLISE (18,7%). ELEVACÕES TRANSITÓRIAS DE NITRÓGENO URÉICO PLASMÁTICO E/OU CREATININA SÉRICA E LEUCOPENIA TRANSITÓRIA FORAM OBSERVADAS EM 0,5% A 1% DOS PACIENTES. LEUCOPENIA TRANSITÓRIA E NEUTROPENIA TAMBÉM FORAM CONSTATADAS (<0,5%).

Superdose: No caso de superdose grave, especialmente em pacientes com a função renal comprometida, a hemodíalise ajudará na remoção da cefepima do organismo; diálise peritoneal não é indicada nestes casos. Superdose accidental ocorreu quando grandes doses foram administradas a pacientes com insuficiência renal. Sintomas de superdose incluem: encefalopatia (distúrbio de consciência, incluindo confusão, alucinações, tópor e coma) mioclonia, convulsões e excitabilidade neuromuscular.

Armazenagem: ANTES DA RECONSTITUIÇÃO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 a 30°C), PROTEGIDO DA LUZ E UMIDADE.

Nº do lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Farm. Resp.: Andrae Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

M.S. nº 1.0370.0291

Diluente água para injeção em ampola plástica
Produzido e Embalado por:
ISOFARMA INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA
Rua Manoel Mavignier, 5000, Precabura - Eusébio - CE
CNPJ - 02.281.006/0001-00 - Indústria Brasileira

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIÁ
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

RECICLAVEL

SAC teuto
0800621800
sac@teuto.com.br

