

ZLS1



1377

# cloridrato de cefepim

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.



**APRESENTAÇÕES**

**Pó para solução injetável 1g**  
Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

**Pó para solução injetável 2g**  
Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

**USO INTRAVENUSULAR E INTRA-UTERINO**  
**USO ADULTO/ PEDIÁTRICO/ACMADE 2 MESES**

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**  
Este medicamento é indicado no tratamento, em adultos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefepim: Infecções do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia e bronquite; Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e infecções não complicadas do trato urinário; Infecções da pele e estruturas cutâneas; Infecções intra-abdominais, incluindo peritonite e infecções do trato biliar; Infecções gonocócicas; Septicemia; Terapia empírica em pacientes neutropênicos febris; monoterapia com cefepim é indicada para o tratamento empírico de pacientes neutropênicos febris. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de recente transplante de medula óssea, com hipotensão desde o início do acompanhamento, com malignidade hematológica subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada), monoterapia antimicrobiana pode não ser apropriada. Não há dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefepim nestes pacientes (vide 2. "Resultados de eficácia"). O cloridrato de cefepim também está indicado para a profilaxia cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia de cólon e reto (vide 2. "Resultados de eficácia" – "Profilaxia Cirúrgica").  
**Adultos:** este medicamento é indicado no tratamento, em pacientes pediátricos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefepim: Pneumonia; Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e infecções não complicadas do trato urinário; Infecções da pele e estruturas cutâneas; Septicemia; Terapia empírica em pacientes neutropênicos febris. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de recente transplante de medula óssea, com hipotensão desde o início do acompanhamento, com malignidade hematológica subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada), monoterapia antimicrobiana pode não ser apropriada. Não há dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefepim nestes pacientes (vide 2. "Resultados de eficácia").  
**Menor que 2 anos de idade:**  
Devem ser realizados testes de cultura e sensibilidade quando apropriados para se determinar a sensibilidade do patógeno à cefepim. A terapia empírica com cloridrato de cefepim 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, cloridrato de cefepim pode ser usado como monoterapia antes da identificação do(s) patógeno(s). Em pacientes sob risco de infecções mistas de antibiô-antibiótico, particularmente se bactérias não sensíveis à cefepim estiverem presentes (vide 3. "Características farmacológicas" – "Microbiologia"), terapia inicial concomitante com um agente anti-infeccioso é recomendada antes que o patógeno seja conhecido. Uma vez que estes resultados estiverem disponíveis, a terapia concomitante com cloridrato de cefepim e outros agentes anti-infecciosos pode ou não ser necessária, dependendo da sensibilidade do microrganismo.  
**CID 19.9 -** Pneumonia bacteriana não especificada; CID 40.0 - Bronquite não especificada como aguda ou crônica; CID 10.1 - Neftite tubo-urinária aguda. Pielonefrite aguda; CID N11 - Neftite tubo-urinária crônica. Pielonefrite crônica; CID N39.0 - Infecção do trato urinário de localização

não especificada; CID L00-L08 - Infecções da pele e do tecido subcutâneo; CID K65.0 - Peritonite aguda; CID K81 - Colestite; CID N70-N74 - Doenças inflamatórias dos órgãos pélvicos femininos; CID A41.9 - Septicemia não especificada; CID D70 - Agranulocitose, Neutropenia; CID G00.9 - Meningite bacteriana não especificada.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**  
**Pacientes Neutropênicos Febris:** a segurança e eficácia da monoterapia empírica com cefepim para pacientes neutropênicos febris foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, randomizados, comparando monoterapia com cefepim (dose de 2g a cada 8 horas, IV) à monoterapia com ceftazidima (dose de 2g a cada 8 horas, IV). Esses estudos foram realizados com 317 pacientes. A Tabela 1 descreve as características da população de pacientes avaliadas.

Características	Cefepim (n=164)	Ceftazidima (n=153)
<b>Tabela 1: Demografia dos pacientes avaliáveis (apenas primária episódio)</b>		
Idade média (anos)	56 (faixa 18-82)	55 (faixa 16-84)
Homens	86 (52%)	85 (56%)
Mulheres	78 (48%)	68 (44%)
Leucemia	65 (40%)	52 (34%)
Outras malignidades hematológicas	43 (26%)	36 (23%)
Tumor sólido	54 (33%)	56 (37%)
CAN maior média (cefel μL)	20,0 (faixa 0-500)	20,0 (faixa 0-500)
Duração média da neutropenia (dias)	6,0 (faixa 0-39)	6,0 (faixa 0-32)
Quilôver de perda de massa	97 (59%)	86 (56%)
Profilaxia com antibiótico	62 (38%)	64 (42%)
Correção da medula	9 (5%)	7 (5%)
PAS < 90 mm Hg na entrada	7 (4%)	7 (4%)

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**  
O cloridrato de cefepim pó para solução injetável é um antibiótico cefalosporino de amplo espectro para administração intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Este medicamento é uma mistura estéil de cloridrato de cefepim e L-arginina. A L-arginina, em uma concentração aproximada de 725mg/g de cefepim, é adicionada para controlar o pH da solução recomendada entre 4,0 e 6,0.  
**Propriedades Farmacocinéticas:** as concentrações plasmáticas médias de cefepim observadas em adultos saudáveis do sexo masculino em vários momentos após injeções intravenosas únicas de 30 minutos ou injeções intramusculares com 50mg, 1g e 2g estão resumidas na Tabela 3.

Dose de cefepim	0.5h	1h	2h	4h	8h	12h
500mg IV	38,2	21,6	11,6	5,9	1,4	0,2
1g IV	78,7	44,5	24,1	10,5	2,4	0,6
2g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500mg IM	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1g IM	16,8	25,9	26,1	16,0	4,5	1,4
2g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

**Absorção:** após administração intramuscular, a cefepim é completamente absorvida.  
**Distribuição:** as concentrações de cefepim em tecidos e nas secreções corporais específicas estão apresentadas na Tabela 4. A ligação à cefepim às proteínas séricas é, em média de 16,4% e não depende da concentração no soro.

Tecido ou Fluido	Dose IV (500mg)	Tempo médio da amostra após a dose (h)	Concentração média (pg/mL ou μg/g)
Urina	1g	0-4	292
		0-4	926
Bile	2g	0-4	3120
		0-4	17,8
Fluido Peritoneal	2g	4,4	18,3
Fluido Pastoral	2g	1,5	81,4
Mucosa faríngea	2g	4,8	24,1
Escreto	2g	4	7,4
Prostata	2g	1	31,5
Apêndice	2g	5,7	5,2
Venícula Biliar	2g	8,9	11,9

comparado com uma dose única IV de 2g horas antes da incisão cirúrgica inicial (N=308). A administração da dose variou de 0 a 3 horas antes da incisão cirúrgica inicial. As taxas de sucesso clínico (ausência de infecções intra-abdominais e no região cirúrgica durante as 6 semanas após a cirurgia) foram de 75% em cada grupo de tratamento (vide 8. "Posologia e modo de usar").  
**REFERÊNCIAS**

- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Third Edition. Approved Standards NCLS Document M7-A3, Vol. 13, n.º 25, NCLS, Villanova, PA, December, 1993.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Fifth Edition. Approved Standards NCLS Document M2-A5, Vol. 13, n.º 24, NCLS, Villanova, PA, December, 1993.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 16:31-41, 1976.
- BMS Study A411-230. A multicenter open randomized comparative evaluation of the efficacy and safety of cefepime and ceftazime in the prophylaxis of bacterial infections in colorectal surgery. Document Accession No 91077138.
- Expert Report for BMS Study A411-230. A multicenter open randomized comparative evaluation of the efficacy and safety of cefepime and ceftazime in the prophylaxis of bacterial infections in colorectal surgery. Document Accession No 91077185.
- FDA Summary Basis of Approval. Joint Clinical/Statistical Review of NDA 50. 679/S01-002. pp 143-147. May 16, 1997. BMS Document NDA 50. 679/S01-002.

**4. PRECAUTÕES E CONTRAINDICAÇÕES**  
**Precautões:** este medicamento é indicado no tratamento, em adultos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefepim: Infecções do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia e bronquite; Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e infecções não complicadas do trato urinário; Infecções da pele e estruturas cutâneas; Infecções intra-abdominais, incluindo peritonite e infecções do trato biliar; Infecções gonocócicas; Septicemia; Terapia empírica em pacientes neutropênicos febris; monoterapia com cefepim é indicada para o tratamento empírico de pacientes neutropênicos febris. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de recente transplante de medula óssea, com hipotensão desde o início do acompanhamento, com malignidade hematológica subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada), monoterapia antimicrobiana pode não ser apropriada. Não há dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefepim nestes pacientes (vide 2. "Resultados de eficácia"). O cloridrato de cefepim também está indicado para a profilaxia cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia de cólon e reto (vide 2. "Resultados de eficácia" – "Profilaxia Cirúrgica").  
**Adultos:** este medicamento é indicado no tratamento, em pacientes pediátricos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefepim: Pneumonia; Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e infecções não complicadas do trato urinário; Infecções da pele e estruturas cutâneas; Septicemia; Terapia empírica em pacientes neutropênicos febris. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de recente transplante de medula óssea, com hipotensão desde o início do acompanhamento, com malignidade hematológica subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada), monoterapia antimicrobiana pode não ser apropriada. Não há dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefepim nestes pacientes (vide 2. "Resultados de eficácia").  
**Menor que 2 anos de idade:**  
Devem ser realizados testes de cultura e sensibilidade quando apropriados para se determinar a sensibilidade do patógeno à cefepim. A terapia empírica com cloridrato de cefepim 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, cloridrato de cefepim pode ser usado como monoterapia antes da identificação do(s) patógeno(s). Em pacientes sob risco de infecções mistas de antibiô-antibiótico, particularmente se bactérias não sensíveis à cefepim estiverem presentes (vide 3. "Características farmacológicas" – "Microbiologia"), terapia inicial concomitante com um agente anti-infeccioso é recomendada antes que o patógeno seja conhecido. Uma vez que estes resultados estiverem disponíveis, a terapia concomitante com cloridrato de cefepim e outros agentes anti-infecciosos pode ou não ser necessária, dependendo da sensibilidade do microrganismo.  
**CID 19.9 -** Pneumonia bacteriana não especificada; CID 40.0 - Bronquite não especificada como aguda ou crônica; CID 10.1 - Neftite tubo-urinária aguda. Pielonefrite aguda; CID N11 - Neftite tubo-urinária crônica. Pielonefrite crônica; CID N39.0 - Infecção do trato urinário de localização

**Metabolismo:** a cefepim é metabolizada à N-metilpicolináida, que é rapidamente convertida a N-óxido. A recuperação urinária da cefepim inalterada representa aproximadamente 85% da dose administrada, altas concentrações de cefepim inalterada são encontradas na urina. Menos de 1% da dose administrada é recuperada da urina como N-metilpicolináida, 6,8% como N-óxido e 2,5% como um epímero da cefepim.

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

**Populações Especiais:** Foi demonstrada melhoria clínica com o uso de cloridrato de cefepim no tratamento da exacerbação de infecções pulmonares agudas em pacientes com insuficiência renal (N=24, média de idade de 15 anos, variando de 5 a 47 anos de idade). A terapia antibacteriana não alancou a eradicação bacteriológica nesta população de pacientes. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na farmacocinética da cefepim em pacientes com insuficiência renal. **Influência Renal:** 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 (vide 8. "Posologia e modo de usar"). A meia-vida média em pacientes com insuficiência renal, que necessitam de diálise, é de 13 horas para hemodiálise e de 19 horas para diálise peritonial contínua de ambulatório. **Influência Hepática:** a farmacocinética da cefepim permaneceu inalterada em pacientes com disfunção hepática que receberam doses únicas de 1g. Não é necessário alterar a dose de cloridrato de cefepim nesta população de pacientes.

**Pacientes Idosos:** constata-se que voluntários saudáveis com 65 anos de idade, ou mais, que receberam doses únicas de 1g IV de cloridrato de cefepim, tiveram valores de área sob a curva (AUC) maiores e valores 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 (vide 8. "Posologia e modo de usar").  
**Crianças e Adolescentes:** a farmacocinética da cefepim em doses múltiplas e em dose única foi avaliada em pacientes com idades entre 21 meses e 11,2 anos que receberam doses de 50mg/kg administrada 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 média da cefepim inalterada foi de 69,4% da dose administrada e o clearance renal foi a principal via de eliminação com média de 2,0ml/min/kg.

Após múltiplas doses IV, as concentrações plasmáticas médias de cefepim 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 (ou 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. **Influência Renal:** em estudos de equilíbrio, a concentração plasmática média de 68mg/ml foi obtida após 60 minutos em 8 horas. A média da concentração mínima, após injeção IM em estado de equilíbrio foi de 4,6pg/mL em 8 horas. A biodisponibilidade média foi de 82% após injeção IM.  
**Contrações de cefepim no líquido cefalorraquidiano e plasmático são apresentadas na Tabela 5:**

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

\* Pacientes com idades entre 31 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 cefepim, 50mg/kg, administrada por infusão IV de 5 a 20 minutos a cada 8 horas. Amostras de sangue e de LCR foram colhidas em pacientes selecionados, aproximadamente em 0,5, 1, 2, 4 e 6 horas após o início de infusão no 2º, 3º e 4º dias de tratamento com cefepim.  
**Outras:** a farmacocinética da cefepim não mudou em um grau clinicamente significativo em pacientes com insuficiência renal. Não é necessário ajustar a dose de cloridrato de cefepim nesta

população de pacientes.  
**Propriedades Farmacocinéticas:**  
**Microbiologia:** a cefepim é um agente bactericida que age por inibição da síntese da parede celular bacteriana. A cefepim 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 as cefalosporinas de terceira geração. A cefepim é altamente resistente à hidrólise pela maioria das beta-lactamases e tem baixa afinidade por beta-lactamases cromossomalmente codificadas, incluindo penicilinas e ampicilina (PLP 3), seguida pela PLP 2. A maioria das cepas resistentes aos aminoglicosídeos ou as cefalosporinas pertencentes o que pode apresentar sua atividade antibacteriana. A afinidade moderada da cefepim pelas PLP 1 e 1b provavelmente também contribui para sua atividade bactericida total. A cefepim mostrou-se bactericida pela análise da relação tempo-impulso (curva de inibição) e pela determinação das concentrações bactericidas mínimas (CIM) para uma ampla variedade de bactérias. O índice CIM/CIM (concentrações bactericidas mínimas/concentração inibitória mínima) não foi maior que 1 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 cefepim mostrou-se ativa contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos: **Gram-positivos aeróbios:** *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); *Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); Outros entafococos entre os quais *S. haemolyticus* 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 1μg/mL). Outros estreptococos beta-hemolíticos (Grupos C, G, F), *S. boydii* (Grupo D) e estreptococos resistentes à metilcina, são resistentes à maioria das cefalosporinas, inclusive à cefepim. **Gram-negativos aeróbios:** *Aeromonas hydrophila*; *Campylobacter jejuni*; *Citrobacter sp.*, entre os quais *C. diversus* e *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Enterobacter sp.*, entre os quais *E. cloacae*, *E. aerogenes* e *E. sakazaki*; *Escherichia coli*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus aegyptius*; *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hepatitis influenzae*; *Legionella pneumophila*; *Moraxella morganii*; *Moraxella morganii*; *Moraxella morganii* (*Branhamella catarrhalis*) (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); *Neisseria meningitidis*; *Neisseria gonorrhoeae* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); *Neisseria meningitidis*; *Penicillium agglomeratum* (anterteriormente conhecido como *Enterobacter agglomeratum*); *Proteus sp.*, entre os quais *P. mirabilis* e *P. vulgaris*; *Providencia sp.*, entre os quais *P. rettgeri* e *P. stuartii*; *Pseudomonas sp.*, entre os quais *P. aeruginosa*, *P. putida* e *P. stuartii*; *Salmonele sp.*; *Serratia*, entre os quais *S. marcescens* e *S. liquefaciens*; *Shigella sp.*; *Yersinia enterocolitica*.  
NOTA: a cefepim é inativa contra muitas cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* (anterteriormente conhecida como *Xanthomonas maltophilia* e *Acinetobacter* sp.)

**Contrações de cefepim no líquido cefalorraquidiano e plasmático são apresentadas na Tabela 5:**

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

\* Pacientes com idades entre 31 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 cefepim, 50mg/kg, administrada por infusão IV de 5 a 20 minutos a cada 8 horas. Amostras de sangue e de LCR foram colhidas em pacientes selecionados, aproximadamente em 0,5, 1, 2, 4 e 6 horas após o início de infusão no 2º, 3º e 4º dias de tratamento com cefepim.  
**Outras:** a farmacocinética da cefepim não mudou em um grau clinicamente significativo em pacientes com insuficiência renal. Não é necessário ajustar a dose de cloridrato de cefepim nesta

população de pacientes.  
**Propriedades Farmacocinéticas:**  
**Microbiologia:** a cefepim é um agente bactericida que age por inibição da síntese da parede celular bacteriana. A cefepim 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 as cefalosporinas de terceira geração. A cefepim é altamente resistente à hidrólise pela maioria das beta-lactamases e tem baixa afinidade por beta-lactamases cromossomalmente codificadas, incluindo penicilinas e ampicilina (PLP 3), seguida pela PLP 2. A maioria das cepas resistentes aos aminoglicosídeos ou as cefalosporinas pertencentes o que pode apresentar sua atividade antibacteriana. A afinidade moderada da cefepim pelas PLP 1 e 1b provavelmente também contribui para sua atividade bactericida total. A cefepim mostrou-se bactericida pela análise da relação tempo-impulso (curva de inibição) e pela determinação das concentrações bactericidas mínimas (CIM) para uma ampla variedade de bactérias. O índice CIM/CIM (concentrações bactericidas mínimas/concentração inibitória mínima) não foi maior que 1 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 cefepim mostrou-se ativa contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos: **Gram-positivos aeróbios:** *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); *Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); Outros entafococos entre os quais *S. haemolyticus* 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 1μg/mL). Outros estreptococos beta-hemolíticos (Grupos C, G, F), *S. boydii* (Grupo D) e estreptococos resistentes à metilcina, são resistentes à maioria das cefalosporinas, inclusive à cefepim. **Gram-negativos aeróbios:** *Aeromonas hydrophila*; *Campylobacter jejuni*; *Citrobacter sp.*, entre os quais *C. diversus* e *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Enterobacter sp.*, entre os quais *E. cloacae*, *E. aerogenes* e *E. sakazaki*; *Escherichia coli*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus aegyptius*; *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hepatitis influenzae*; *Legionella pneumophila*; *Moraxella morganii*; *Moraxella morganii*; *Moraxella morganii* (*Branhamella catarrhalis*) (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); *Neisseria meningitidis*; *Neisseria gonorrhoeae* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase); *Neisseria meningitidis*; *Penicillium agglomeratum* (anterteriormente conhecido como *Enterobacter agglomeratum*); *Proteus sp.*, entre os quais *P. mirabilis* e *P. vulgaris*; *Providencia sp.*, entre os quais *P. rettgeri* e *P. stuartii*; *Pseudomonas sp.*, entre os quais *P. aeruginosa*, *P. putida* e *P. stuartii*; *Salmonele sp.*; *Serratia*, entre os quais *S. marcescens* e *S. liquefaciens*; *Shigella sp.*; *Yersinia enterocolitica*.  
NOTA: a cefepim é inativa contra muitas cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* (anterteriormente conhecida como *Xanthomonas maltophilia* e *Acinetobacter* sp.)

NOTA: a cefepim é inativa contra *Bacteroides fragilis* e *Clostridium difficile*.  
A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas. Informação sobre o padrão de resistência local deve ser obtida de um laboratório bacteriológico local e considerada na escolha da terapia empírica.  
**Testes de sensibilidade**  
**Técnica de Difusão:** resultados laboratoriais de testes de sensibilidade com disco único padronizado, usando-se discos de 30µg de cefepim, conforme determinação do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCLS), devem ser interpretados de acordo com o seguinte critério:

Microrganismos	Suscetível (S)	Intermediário (I)	Resistente (R)
Microrganismos que não sejam <i>Haemophilus sp.</i> e <i>S. pneumoniae</i> .*	≤ 18	19-17	≥ 14
<i>Haemophilus sp.</i> *	≤ 26	-	-

\*NOTA: Isolados destas espécies devem ser testados quanto à sensibilidade usando métodos de teste especializados. Isolados de *Haemophilus sp.* com halos < 20mm devem ser considerados equívocos e outros testes deve ser instituídos. "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 à lesão e flúidos (p. ex., fluido intersticial e urina), nos quais altos níveis de antibióticos são atingidos. "Resistente" indica que é improvável que a concentração alcançável de antibiótico seja inibitória e outra terapia deve ser instituída.

A sensibilidade dos microrganismos deve ser avaliada com discos de cefepim, porque esta tem mostrado alta vive contra certas cepas resistentes a outros discos de beta-lactamase. O disco de cefepim deve ser utilizado para avaliar a sensibilidade frente a outras cefalosporinas. Procedimentos padronizados de controle de qualidade prezoconômico são os de cepas controle. **Técnica de Difusão:** 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:

Microrganismos	Suscetível (S)	Intermediário (I)	Resistente (R)
Microrganismos que não sejam <i>Haemophilus sp.</i> e <i>S. pneumoniae</i> .*	≤ 8	16	≥ 32
<i>Haemophilus sp.</i> *	≤ 2	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	≤ 0,5	1*	≥ 2

\*NOTA: isolados destas espécies devem ser testados quanto à sensibilidade usando métodos de testes de diluição especializados. Cepas de *Haemophilus sp.* com CIMs maiores que 2µg/mL devem ser considerados equívocos e devem ser avaliadas adicionalmente. Se o isolado de *S. pneumoniae* não for recuperado a partir de um paciente com meningite, cepas de *Streptococcus* com CIMs intermediárias podem responder à terapia com cefepim. Assim como as técnicas de difusão, as técnicas de difusão prezoconômico são os de cepas controle.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**  
Este medicamento é contra-indicado para uso por pacientes que tenham demonstrado reações prévias de hipersensibilidade a algum componente da formulação, a antibióticos da classe das cefalosporinas, a penicilinas ou a outros antibióticos beta-lactâmicos.  
**Este medicamento é contra-indicado para menores de 2 meses.**

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUCOES**  
Em pacientes com disfunção renal, como a redução do débito urinário por causa de insuficiência renal (clearance de creatinina < 50ml/min) ou outras condições que possam comprometer a função renal, a dose de cloridrato de cefepim 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, o tipo de manutenção deve ser reduzida quando cloridrato de cefepim é administrado em tais pacientes. Doses

continuas devem ser determinadas pelo grau da disfunção renal, gravidade da infecção e sensibilidade dos agentes patogênicos (vide 8. "Toxicologia e Modo de Usar". 3. "Características farmacológicas" - Farmacocinética. pós-comercialização, os seguintes eventos adversos sérios foram reportados: encefalopatia reversível (distúrbios de consciência incluindo confusão, alucinações, torpor e coma), mioclonia, convulsões (incluindo estado epiléptico não convulsivo), e/ou falência renal (vide 9. "Reações adversas"). A maioria dos casos ocorreu em pacientes com disfunção renal que receberam doses de cloridrato de cefepima que excederam as recomendações. Em geral, sintomas neurológicos foram resolvidos após a descontinuação da administração em 1 ou 2 dias, 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 a medicamentos. Se ocorrer reação alérgica com cloridrato de cefepima, descontinuar o medicamento e tratar o paciente adequadamente. Reações graves de hipersensibilidade podem exigir a administração de epinefrina ou o suporte tóxico de suporte. Como ocorre com outros antibióticos, o uso do cloridrato de cefepima pode resultar em supercrescimento de organismos não sensíveis. Na ocorrência de superinfecção durante a terapia, devem ser tomadas medidas apropriadas.

Diurese associada a *Clostridium difficile* (CDAD) foi descrita com o uso de praticamente todos os agentes antibióticos, incluindo cloridrato de cefepima, e pode variar quanto ao grau de gravidade, desde diarreia leve até colite fatal. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentem diarreia após o uso do antibiótico. É necessário cuidado com o histórico médico, já que foi reportada a ocorrência de CDAD até dois meses depois da administração de agentes antibióticos. Se há suspeita ou confirmação de CDAD, o uso contínuo de antibióticos que não atuem diretamente contra *C. difficile* poderá ter de ser descontinuado.

A função renal deve ser cuidadosamente monitorada se medicamento com potencial nefrotóxico, como aminoglicosídeos e diuréticos potentes, forem administrados concomitantemente ao cloridrato de cefepima. Antes que a terapia com este medicamento seja instituída, deve ser feita uma análise cuidadosa para determinar se o paciente deve receber injeções de hipersensibilidade prévia a cefepima, cefalosporinas, penicilinas, ou outras drogas. Se o produto for prescrito a pacientes sensíveis a penicilinas, deve-se fazer o teste de hipersensibilidade cruzada com antibióticos betalactâmicos que pode ocorrer em até 10% dos pacientes com histórico de alergia a penicilina. Se uma reação alérgica ao cloridrato de cefepima ocorrer, o tratamento com este medicamento deve ser descontinuado. Antibióticos hipersensibilidade aguda podem necessitar de tratamento com epinefrina e outras medidas de emergência, incluindo oxigênio, corticosteróides, fluidos intravenosos, anti-histamínicos intravenosos, aminopressores, e manutenção das vias aéreas, incluindo intubação.

**Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** o efeito do cloridrato de cefepima sobre pacientes dirigindo veículos ou operando máquinas não foi estudado. No entanto, possíveis reações adversas como alteração do estado de consciência, tontura, estado de confusão ou alucinação podem afetar a habilidade de dirigir e operar máquinas (vide 5. "Advertências e precauções", 9. "Reações adversas" e 10. "Superdoses").

**Carcinógenos, Mutagênesis e Comprometimento da Fertilidade:** nenhum estudo prolongado em animais foi conduzido para avaliar o potencial carcinogênico. Os testes in vitro e in vivo para genotoxicidade mostraram que cefepima não é genotóxica. Não foi observado comprometimento da fertilidade em ratos.

**Gravidez:** 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 de os estudos de reprodução em animais não serem sempre preditivos da resposta humana, esta droga deverá ser usada durante a gravidez somente se claramente necessário.

**Categoria de risco na gravidez: B**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica, ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação:** cefepima é excretada no leite humano em concentrações muito baixas. A administração de cloridrato de cefepima deve ser feita com muita cautela à lactante.

**Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

**Uso pediátrico:** a segurança de cloridrato de cefepima em lactentes e crianças é similar à observada em adultos.

**Uso geriátrico:** dos mais de 6.400 adultos tratados com cloridrato de cefepima em estudos clínicos, 35% tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 16% tinham 75 anos de idade ou mais. Nos estudos clínicos, os pacientes geriatrícos que receberam a dose comumente recomendada para adultos com boa função renal e segurança comparáveis à eficácia clínica e segurança em pacientes adultos não geriatrícos. Não se sabe se estes pacientes possuem modificação renal. Houve discreto aumento da meia-vida de eliminação e menor valor de clearance renal, quando comparados com os de pessoas mais jovens. Ajustes de dose são recomendados se a função renal estiver

comprometida (vide 8. "Toxicologia e modo de usar").

Sabe-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 ter função renal diminuída, cuidados devem ser tomados na escolha da dose e a função renal deve ser monitorada (vide 5. "Advertências e precauções" e 3. "Características farmacológicas"). Eventos adversos sérios, incluindo encefalopatia reversível (distúrbios de consciência incluindo confusão, alucinações, torpor e coma), mioclonia, convulsões (incluindo estado epiléptico não convulsivo) e/ou insuficiência renal ocorreram em pacientes geriatrícos com insuficiência renal em doses usuais de cefepima (vide 5. "Advertências e precauções" e 9. "Reações adversas").

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A função renal deve ser cuidadosamente monitorada se altas doses de aminoglicosídeos (como, por exemplo, a ampicilina e a gentamicina) foram administradas com cloridrato de cefepima, devido ao aumento do potencial nefrotóxico e ototóxico dos antibióticos aminoglicosídeos. Foi relatada nefrotóxica aguda após administração concomitante de outras cefalosporinas com diuréticos potentes como a furosemida.

**Interações em Exames Laboratoriais:** pode ocorrer reação falso-positiva para glicose na urina com os testes de redução de cobre (Benedict, solução de Fehling ou formulário Clinistix<sup>®</sup>), mas não com os testes enzimáticos para glicose (urina, ex. Clinistix<sup>®</sup>).

\* Detentor da Marca registrada no FDA (Food and Drug Administration - Estados Unidos da América): Bayer Healthcare Inc.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ANTES DA RECONSTITUIÇÃO, CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15-30°C).

PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação. Depois de preparado, cloridrato de cefepima deve ser utilizado imediatamente. Após o uso, despreze qualquer solução não utilizada.

**Atenção de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Numeração do número de lote e data de validade gravados no frasco-ampola podem se tornar ilegíveis ou até serem apagados caso a embalagem entre em contato com outros tipos de solução alcohólica.**

**Características físicas e organolépticas:** pó branco a amarelo claro. Solução reconstituída, incolor e límpida.

Como ocorre com outras cefalosporinas, a cor do cloridrato de cefepima pó pode escurecer durante a armazenagem, porém a aparência do produto permanece inalterada.

**Advertências de uso, observação e aspectos de medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O cloridrato de cefepima pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

**Modo de preparo**

Preparação das soluções de administração: cloridrato de cefepima pó deve ser reconstituído por um profissional de saúde. Antes da reconstituição agite o frasco-ampola ainda fechada para soltar o pó do fundo, com baixas leveis. Injete o diluente em turbilhão no interior do frasco-ampola grande com o mesmo lentamente para provocar uma homogeneização mais efetiva, o frasco-ampola deve ser agitado de forma longitudinal.

A agitação da solução pode causar a formação de espuma. Entretanto, se todo o pó foi completamente dissolvido, a espuma não altera a concentração da solução. Utilize os volumes de diluentes descritos na Tabela 6. Os diluentes a serem utilizados são identificados após a tabela.

Administração	Tabela 6: Preparo das soluções do cloridrato de cefepima		
	Volume de diluente a ser adicionado (mL)	Volume final aproximado do medicamento preparado (mL)	Concentração final aproximada de cefepima no medicamento preparado (mg/mL)
<b>INTRAVENOSA</b>			
1) frasco-ampola	10	11,4	90
2) frasco-ampola	10	12,8	160
<b>INTRAMUSCULAR</b>			
1) frasco-ampola	3	4,4	230

**Administração intramuscular (IM) - cloridrato de cefepima 1g**

**Diluentes:** água estéril para injeção, solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% ou solução injetável de glicose a 5%.

**Volume 3 mL.**

**Estabilidade da solução:** Deve ser utilizado imediatamente após o preparo. Após o uso, despreze qualquer solução não utilizada.

**Recomendações:** Administração por injeção IM profunda em uma grande massa muscular (como o quadrante superior externo da região glútea). Não injetar mais do que 1g de cloridrato de cefepima em cada glútea.

**Administração intravenosa (IV) - cloridrato de cefepima 1 e 2g**

**-Administração intravenosa direta:**

É a via de administração preferencial para pacientes com infecções graves ou com risco de morte, principalmente se existe a possibilidade de choque.

**Diluentes:** água estéril para injeção, solução injetável de glicose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%.

**Estabilidade da solução:** Deve ser utilizado imediatamente após o preparo. Após o uso, despreze qualquer solução não utilizada.

**Recomendações:** A solução resultante deve ser injetada diretamente na veia por período de três a cinco minutos no injetado no tubo do equipo de administração, enquanto o paciente estiver recebendo líquido intravenoso compatível.

**-Infusão intravenosa:**

**Diluentes:** cloreto de sódio a 0,9%, solução injetável de glicose a 5%, solução injetável de cloreto de sódio e glicose a 5% a solução injetável de Ringer com Lactato.

**Volume 10mL.**

**Estabilidade da solução:** Deve ser utilizado imediatamente após o preparo. Após o uso, despreze qualquer solução não utilizada.

**Recomendações:** Reconstituir a dose de 1g ou 2g, como descrito anteriormente para administração IV direta e adicionar a quantidade apropriada da solução resultante em um recipiente adequado com um dos líquidos intravenosos compatíveis. A solução resultante deve ser administrada por um período de aproximadamente 30 minutos.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

O medicamento de uso parenteral deve ser visualmente inspecionados antes da administração com relação a materiais estranhos, e não devem ser utilizados se estes estiverem presentes. Do ponto de vista microbiológico, se o modo de abrir, recombinar e diluir o medicamento não eliminar o risco de contaminação, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Como ocorre com outras cefalosporinas, a cor do cloridrato de cefepima pó e da solução reconstituída pode escurecer durante a armazenagem, porém a aparência do produto permanece inalterada.

**Compatibilidade:** As soluções do cloridrato de cefepima, assim como a maioria dos antibióticos betalactâmicos, não devem ser associadas com soluções de metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de tetraciclina ou sulfato de neomicina, devido à incompatibilidade física e química.

Entretanto, caso a terapia concomitante com cloridrato de cefepima seja indicada, cada um desses antibióticos poderá ser administrado separadamente.

**Posologia:** cloridrato de cefepima pode ser administrado por via intravenosa ou por via intramuscular. A dose e a via de administração variam de acordo com a gravidade da infecção, com a função renal e com a condição geral do paciente.

**Adultos e pacientes pediátricos com peso corpóreo superior a 40kg:** Um guia para as doses do cloridrato de cefepima em adultos e pacientes pediátricos com peso corpóreo superior a 40kg em função renal normal é apresentado na Tabela 7.

Tabela 7: Esquema de Dosagem Recomendada para Adultos e Pacientes Pediátricos com peso corpóreo superior a 40 kg com Função Renal Normal*			
Gravidade da Infecção	Dose e Via de Administração	Intervalo da dose	Concentração
Infecções leves a moderadas do trato urinário.	500mg a 1g (IV ou IM)	A cada 12 horas	A cada 12 horas
Outras infecções leves a moderadas, diferentes das infecções do trato urinário.	1g (IV ou IM)	A cada 12 horas	A cada 12 horas
Infecções graves	2g (IV)	A cada 12 horas	A cada 12 horas
Infecções muito graves ou com risco de morte.	2g (IV)	A cada 8 horas	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 empírico de necropneumia fétida, a duração usual da terapia deve ser de pelo menos 7 dias ou até a resolução da necropneumia.

**Profilaxia Cirúrgica (Adultos)**

A dose recomendada para profilaxia de infecções em pacientes submetidos à cirurgia de cólon e reto segue abaixo:

Uma dose única de 2g IV do cloridrato de cefepima (infusão com duração de 30 min - vide 8. "Toxicologia e modo de usar" e 7. "Cuidados de armazenamento do medicamento") iniciando 60 min antes do início cirúrgica inicial. Uma dose única de 500mg IV de metronidazol deve ser administrada imediatamente após o término da infusão do cloridrato de cefepima. O metronidazol deve ser preparado e administrado de acordo com a bula oficial do produto. Devido à incompatibilidade, cloridrato de cefepima e metronidazol não devem ser misturados no mesmo recipiente (vide 8. "Toxicologia e modo de usar" - "Compatibilidade e 7. "Cuidados de armazenamento do medicamento").

recomende-se ensaio ou 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 cloridrato de cefepima seguida por metronidazol deve ser administrada 12 horas após a dose profilática inicial.

**Pacientes pediátricos com função renal normal**

Dose comumente recomendadas:

Pneumonia, infecções do trato urinário, infecções da pele e estruturas cutâneas: pacientes pediátricos com mais de 2 meses de idade e peso corpóreo inferior ou igual a 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.

Pacientes pediátricos com mais de 2 meses de idade e peso corpóreo inferior ou igual a 40kg: 50mg/kg a cada 8 horas durante 7-10 dias.

A experiência com o uso do cloridrato de cefepima 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 idade são comparativas à dose de 2g para adultos. A administração do cloridrato de cefepima nestes pacientes deverá ser cuidadosamente monitorada.

Para pacientes pediátricos com peso corpóreo acima de 40kg, aplicar-se às doses recomendadas para adultos (vide "Posologia" - "Adultos e Pacientes Pediátricos com peso corpóreo superior a 40kg - Tabela 8). 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 cloridrato de cefepima deve ser ajustada para compensar o índice menor de eliminação renal. A dose inicial recomendada de cloridrato de cefepima em pacientes com insuficiência renal leve a moderada deve ser a mesma que em pacientes com função renal normal. As doses de manutenção recomendadas de cloridrato de cefepima em pacientes adultos com insuficiência renal estão presentes na Tabela 8. Quando somente a dialise 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) = peso (kg) x (140 - idade) / 72 x creatinina sérica (mg/dL).

Mulheres: 0,85 x valor calculado usando a fórmula para homens.

Clearance de creatinina (mL/min)	DOSE DE MANUTENÇÃO RECOMENDADA (Dose usual, sem ajuste necessário)	
	2g a cada 8 horas	1g a cada 12 horas
>50	2g a cada 8 horas	1g a cada 12 horas
30-50	2g a cada 12 horas	1g a cada 24 horas
11-29	2g a cada 24 horas	500mg a cada 24 horas
≤10	1g a cada 24 horas	250mg a cada 24 horas
Hemodilise <sup>a</sup>	500mg a cada 24 horas	500mg a cada 24 horas

O modo farmacocinético indica que a redução de dose é necessária para estes pacientes. Para pacientes que estão submetidos à hemodilise e concomitantemente recebendo cefepima, a dose de cloridrato de cefepima deve ser sempre 1g de cloridrato de cefepima como dose de ataque no primeiro dia de tratamento e 500mg por dia a partir do 2º dia para todas as infecções exceto

neuropneia fétida, para a qual a dose é de 1g por dia. Nos dias de diálise, cloridrato de cefepima deve ser administrado após a diálise. Sempre que possível cloridrato de cefepima deve ser administrado na mesma hora a cada dia.

**Pacientes submetidos à diálise:** Em pacientes submetidos à hemodilise, aproximadamente 68% da quantidade total de cefepima presente no organismo no início da diálise será removida durante um período de 4 horas de diálise. Em pacientes submetidos à diálise peritoneal contínua em ambulatório, cloridrato de cefepima pode ser administrado nas mesmas doses recomendadas para pacientes com função renal normal, isto é, 500mg, 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 (vide 3. "Características farmacológicas"), o ajuste das doses do cloridrato de cefepima deve ser considerado nesta população.

Como recomendado anteriormente na Tabela 8, os mesmos aumentos nos intervalos entre doses 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 um dos seguintes métodos:

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min/1,73m}^2) = \frac{(0,55 \times \text{altura (centímetros)})^2}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}} \times 0,8$$

ou

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min/1,73m}^2) = \frac{(0,52 \times \text{altura (centímetros)})^2}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}} \times 0,8$$

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

Para segurança e eficácia desta apresentação, cloridrato de cefepima injetável não deve ser administrado por via não recomendada. A administração deve ser somente pela via intravenosa ou intramuscular.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os seguintes eventos adversos e alterações em testes laboratoriais foram relatados para os antibióticos da classe das cefalosporinas: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, nefropatia tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia e teste falso-positivo para glicose na urina.

**Eficiência clínica:** Em estudos clínicos (<5.588), os eventos adversos mais comuns foram sintomas gastrointestinais e as reações de hipersensibilidade. Eventos adversos em relação ao cloridrato de cefepima estão relacionados a seguir:

Reações Adversas Comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

-Reações no local da administração da infusão IV ocorreram em 5,2% dos pacientes; incluem febre (2,9%);

-A administração intramuscular do cloridrato de cefepima foi mal bem tolerada; apenas 2,6% dos pacientes apresentaram dor ou inflamação no local da aplicação;

-Erupções da pele (1,8%);

-Diarréia (1,2%).

Reações Adversas Incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

-Hipersensibilidade: prurido, urticária;

-Gastrointestinais: náuseas, vômitos, candidíase oral, colite (inclusive colite pseudomembranosa);

-Outras: febre, vaginite, eritema;

-Sistema nervoso central: cefaleia;

-Reações Adversas Raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Der abdominal, constipação, vasodilatação, diarreia, tontura, inflamação no local da infusão IV (0,1%), purpura, prurido genital, alteração de paladar, calafrios e candidíase inespecífica.

Eventos de significância clínica que ocorreram com incidência muito rara (inferior a 0,05%) incluem anafilaxia e convulsões.

O perfil de segurança do cloridrato de cefepima em crianças e lactentes é similar ao dos adultos.

**Exames Laboratoriais:** as anormalidades nos testes laboratoriais que ocorreram durante estudos clínicos em pacientes com valores basais normais foram transientes. Aquelas que ocorreram com uma frequência entre 1% e 2% foram: elevações na albumina aminotransferases (3,6%), apatário aminotransferases (2,5%), fosfatase alcalina, bilirrubina total, anemia, eosinofilia, tempo de protrombina prolongado, tempo de tromboplastina parcial (2,8%) e teste de Coombs positivo sem anticópodos (18,7%). Elevações transientes de nitrogênio ureico plasmático e/ou creatinina sérica e trombocitopenia transiente foram observadas em 0,2% a 1% dos pacientes. Leucopenia transiente e neutropenia também foram constatadas (<0,5%).

**Experiência de pós-comercialização - Farmacovigilância:** em adição aos eventos relatados durante

os estudos clínicos na América do Norte com cefepima, os seguintes eventos adversos foram relatados durante a experiência de comercialização em todo o mundo.

Assim como outras drogas desta classe, foram relatados encefalopatia (reação adversa grave, consiste em distúrbios de consciência incluindo confusão, alucinação, torpor e coma), convulsões, mioclonia, e/ou falência renal. A maioria dos casos ocorreu em pacientes com disfunção renal que receberam doses de cloridrato de cefepima que excederam as recomendações (vide 5. "Advertências e precauções" - uso em idosos, crianças e outros grupos de risco).

Assim como outras cefalosporinas, foram relatadas reações anafiláticas, incluindo choque anafilático, leucopenia transiente, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia.

**Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Superdose acidental ocorreu quando grandes doses foram administradas a pacientes com insuficiência renal (vide 8. "Toxicologia e modo de usar" e 5. "Advertências e precauções"). Sinais de superdose incluem encefalopatia (distúrbios de consciência, incluindo confusão, alucinações, torpor e coma), mioclonia e convulsões.

No caso de superdose grave, especialmente em pacientes com a função renal comprometida, a hemodilise ajudará na remoção da cefepima do organismo; diálise peritoneal não é indicada nestes casos.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**  
M.S. Nº 1.0370.0646  
Farm. Resp.: Andreia Cavalante Silva  
CRF-GO nº 2.659

**LABORATÓRIO TEUTO BRASILIRO S/A.**  
CNPJ - 17.159.229/0001-76  
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DGA  
CEP 75132-140 - Anápolis - Goiás  
Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**  
**USO RESTRITO A HOSPÍTAIS**  
**PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/04/2021.**