cloridrato de cefepima
"Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999"

Antibióticos do Brasil

Pó para solução injetável
1 g e 2 g

cloridrato de cefepima
"Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999"

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: cloridrato de cefepima

APRESENTAÇÕES
cefepima 1 g: pó para solução injetável. Embalagem com 25 frascos-ampola.
cefepima 1 g (Sistema Fechado): pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola + 10 bolsas de diluente com 100 mL de cloreto de sódio 0,9%.
cefepima 2 g: pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola.
cefepima 2 g (Sistema Fechado): pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola + 10 bolsas de diluente com 100 mL de cloreto de sódio 0,9%.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES

COMPOSIÇÃO
cefepima 1 g: cada frasco-ampola contém 1,189 g de cloridrato de cefepima equivalente a 1 g de cefepima, e 725 mg de L- arginina como tamponante.
cefepima 2 g: cada frasco-ampola contém 2,378 g de cloridrato de cefepima equivalente a 2 g de cefepima, e 1,45 g de L- arginina como tamponante.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos
O cloridrato de cefepima é indicado no tratamento, em adultos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias suscetíveis à cefepima:
- Infecções do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia [I] e bronquite [II];
- Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite [III] e infecções não complicadas do trato urinário [IV];
- Infecções da pele e estruturas cutâneas [V];
- Infecções intra-abdominais, incluindo peritonite [VI] e infecções do trato biliar [VII];
- Infecções ginecológicas [VIII];
- Septicemia [IX];
- Terapia empírica em pacientes neutropênicos febris [X]: monoterapia com cefepima é indicada para o tratamento empírico de pacientes neutropênicos febris. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de transplante de medula óssea recente, 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 cefepima nestes pacientes (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). O cloridrato de cefepima também está indicado para a profilaxia cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia de cólon e reto (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – Profilaxia Cirúrgica**).

Pediatria
O cloridrato de cefepima é indicado no tratamento, em pacientes pediátricos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias suscetíveis à cefepima:
- Pneumonia [I];
- Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite [III] e infecções não complicadas do trato urinário [IV];
- Infecções da pele e estruturas cutâneas [V];
- Septicemia [IX];
- Terapia empírica em pacientes neutropênicos febris [X]: monoterapia com cefepima 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 cefepima nestes pacientes (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**);
- Meningite bacteriana [XI];

Devem ser realizados testes de cultura e suscetibilidade quando apropriados para se determinar a suscetibilidade do patógeno à cefepima. A terapia empírica com cloridrato de cefepima pode ser instituída antes de se conhecer os resultados dos testes de suscetibilidade; 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 cefepima pode ser usado como monoterapia antes da identificação do(s) patógeno(s). Em pacientes sob risco de infecções mistas de aeróbicos-anaeróbicos, particularmente se bactérias não suscetíveis à cefepima estiverem presentes (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Microbiologia**), terapia inicial concomitante com um agente antianaeróbico é recomendada antes que o patógeno seja conhecido. Uma vez que estes resultados estiverem disponíveis, a terapia concomitante com cloridrato de cefepima e outros agentes anti-infecciosos pode ou não ser necessária, dependendo da suscetibilidade do microrganismo.

[I] CID J15.9 - Pneumonia bacteriana não especificada
[II] CID J40 - Bronquite não especificada como aguda ou crônica
[III] CID N10 - Nefrite túbulo-intersticial aguda, Pielonefrite aguda; CID N11 - Nefrite túbulo-intersticial crônica, Pielonefrite crônica
[IV] CID N39.0 - Infecção do trato urinário de localização não especificada
[V] CID L00-L08 - Infecções da pele e do tecido subcutâneo
[VI] CID K65.0 - Peritonite aguda
[VII] CID K81 - Colecistite
[VIII] CID N70-N74 - Doenças inflamatórias dos órgãos pélvicos femininos
[IX] CID A41.9 - Septicemia não especificada
[X] CID D70 - Agranulocitose, Neutropenia
[XI] CID G00.9 - Meningite bacteriana não especificada

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Tabela 1: Demografia dos pacientes avaliáveis (apenas primeiros episódios)

	cefepima (n=164)	**ceftazidima (n=153)**
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 (24%)
Tumor sólido	54 (33%)	56 (37%)
CAN nadir médio (céls/mcL)	20 (faixa 0-500)	20 (faixa 0-500)
Duração média da neutropenia (dias)	6 (faixa 0-39)	6 (faixa 0-32)
Catéter venoso de demora	97 (59%)	86 (56%)
Profilaxia com antibiótico	62 (38%)	64 (42%)
Corrupção da medula	9 (5%)	7 (5%)
PAS < 90 mm Hg na entrada	7 (4%)	2 (1%)

CAN = contagem absoluta de neutrófilos; PAS = pressão arterial sistólica

A **Tabela 2** descreve as taxas das respostas clínicas observadas. Para todos os resultados medidos, a cefepima mostrou-se terapeuticamente equivalente a ceftazidima.

Tabela 2: Taxas de respostas conjuntas para terapia empírica em pacientes neutropênicos febris

% Resposta		
Resultados medidos	**cefepima (n=164)**	**ceftazidima (n=153)**
Episódio primário resolvido sem modificação no tratamento, não houve novos episódios febris ou infecção, e o uso de antibióticos orais foi permitido para complementar o tratamento	51	55
Episódio primário resolvido sem modificação no tratamento, não houve novos episódios febris ou infecção, e antibióticos orais não foram utilizados no pós-tratamento	34	39
Sobrevivência, com permissão de qualquer modificação no tratamento	93	97
Episódio primário resolvido sem modificação no tratamento e antibióticos orais foram permitidos para complementar o tratamento	62	67
Episódio primário resolvido sem modificação no tratamento, e antibióticos orais não foram utilizados no pós-tratamento	46	51

Não existem dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefepima em pacientes com alto risco de infecções severas (incluindo pacientes com histórico de recente transplante de medula, com hipotensão desde o início do acompanhamento, com malignidade hematológica subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada). Não há dados sobre pacientes com choque séptico.

Profilaxia Cirúrgica
Esta indicação está baseada em um estudo clínico randomizado, aberto, multicêntrico com pacientes de 19 anos de idade ou mais (média de idade de 66 anos) submetidos a cirurgia colorretal, nos quais uma administração pré-cirúrgica IV de uma dose única de 2 g de cloridrato de cefepima seguida de uma dose única IV de 500 mg de metronidazol (N=307) foi comparada com uma dose única IV de 2 g de ceftriaxona seguida por metronidazol (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 na 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
1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically – Third Edition. Approved Standards NCCLS Document M7-A3, Vol. 13, nº 25, NCCLS, Villanova, PA, December, 1993.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk susceptibility Tests – Fifty Edition. Approved Standards NCCLS Document M2-A5, Vol. 13, nº 24, NCCLS, Villanova, PA, December, 1993.
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron., 16:31-41, 1976.
4. BMS Study AI411-230. A multicenter open randomized comparative evaluation of the efficacy and safety of cefepime and ceftriaxone in the prophylaxis of bacterial infections in colorectal surgery. Document Accession No.910071138.
5. Expert Report for BMS Study AI411-230. A multicenter open randomized comparative evaluation of the efficacy and safety of cefepime and ceftriaxone in the prophylaxis of bacterial infections in colorectal surgery. Document Accession No.910071185.
6. FDA Summary Basis of Approval, Joint Clincial/Statistical Review of NDA 50. 679/SE1-002. pp 143-147. May 16, 1997, BMS Document Control No. 910063575.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O cloridrato de cefepima pó para solução injetável é um antibiótico cefalosporínico de amplo espectro para administração intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Este medicamento é uma mistura estéril de cloridrato de cefepima e L-arginina. A L-arginina, em uma concentração aproximada de 725 mg/g de cefepima é adicionada para controlar o pH da solução reconstituída entre 4,0 e 6,0.

Propriedades Farmacocinéticas
As concentrações plasmáticas médias de cefepima observadas em adultos sadios do sexo masculino em vários momentos após infusões intravenosas únicas de 30 minutos ou injeções intramusculares com 500 mg, 1 g e 2 g estão resumidas na **Tabela 3**.

Tabela 3: Concentrações plasmáticas médias de cefepima (mcg/mL) em pacientes adultos sadios do sexo masculino

Dose de cefepima	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
500 mg IV	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
1 g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg IM	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 g IM	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Absorção
Após administração intramuscular, a cefepima é completamente absorvida.

Distribuição
As concentrações de cefepima em tecidos e nas secreções corpóreas específicas estão apresentadas na **Tabela 4.** A ligação da cefepima às proteínas séricas é em média de 16,4% e não depende da concentração no soro.

Tabela 4: Concentrações médias de cefepima em várias secreções corpóreas (mcg/mL) e tecidos (mcg/g) em pacientes adultos sadios do sexo masculino

Tecido ou fluido	Dose IV	Tempo médio da amostra após a dose (h)	Concentração média
Urina	500 mg	0-4	292
	1 g	0-4	926
	2 g	0-4	3120
Bile	2 g	9,4	17,8
Fluido Peritoneal	2 g	4,4	18,3
Fluido Pustular	2 g	1,5	81,4
Mucosa Brônquica	2 g	4,8	24,1
Escarro	2 g	4	7,4
Próstata	2 g	1	31,5
Apêndice	2 g	5,7	5,2
Vesícula Biliar	2 g	8,9	11,9

Metabolismo
A cefepima é metabolizada à N-metilpirrolidina, 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-metilpirrolidina, 6,8% como N-óxido e 2,5% como um epímero da cefepima.

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

Populações Especiais
Foi demonstrada melhora clínica com o uso de cloridrato de cefepima no tratamento da exacerbação de infecções pulmonares agudas em pacientes com fibrose cística (N=24, média de idade 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
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 disfunção grave, que necessitam de diálise, é de 13 horas para hemodiálise e de 19 horas para diálise peritoneal contínua de ambulatório.

Insuficiência Hepática
A farmacocinética da cefepima permaneceu inalterada em pacientes com disfunção hepática que receberam dose única de 1 g. Não é necessário alterar a dose de cloridrato de cefepima nesta população de pacientes.

Pacientes Idosos
Constatou-se que voluntários sadios com 65 anos de idade, ou mais, que receberam dose única de 1 g IV de cloridrato de cefepima, 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 cefepima em doses múltiplas e em dose única foi avaliada em pacientes com idades entre 2,1 meses a 11,2 anos que receberam doses de 50 mg/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 3,3 mL/min/kg e o volume médio de distribuição foi de 0,3 L/kg. A meia-vida média de eliminação foi de 1,7 horas. A recuperação urinária média da cefepima inalterada foi de 60,4% da dose administrada e o *clearance* renal foi a principal via de eliminação com média de 2 mL/min/kg.

Após 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 68 mcg /mL foi

obtida depois de 0,75 hora. A média da concentração mínima, após injeção IM em estado de equilíbrio foi de 6 mcg/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 5**:

Tabela 5: 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 (mcg/mL)	Concentração no LCR (mcg/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) anos. Pacientes com suspeita de infecção no Sistema Nervoso Central (SNC) foram tratados com cefepima, 50 mg/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.

Outros
A farmacocinética da cefepima não mudou em um grau clinicamente significativo em pacientes com fibrose cística. Não é necessário ajustar a dose de cloridrato de cefepima nesta população de pacientes.

Propriedades Farmacodinâmicas

Microbiologia
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 Gram-negativas. Em estudos usando *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae*, a cefepima demonstrou máxima afinidade pela proteína de ligação à penicilina (PLP) 3, seguida pela PLP 2 e, então, pelas PLP's 1a e 1b. A ligação à PLP 2 ocorre com afinidade significantemente 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 provavelmente também contribui 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 (concentrações bactericidas mínimas / 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 (estreptococos do Grupo A)
Streptococcus agalactiae (estreptococos do Grupo B)
Streptococcus pneumoniae (incluindo cepas de resistência intermediária à penicilina com CIM de 0,1 a 1 mcg/mL)
Outros estreptococos beta-hemolíticos (Grupos C, G, F), *S. bovis* (Grupo D) e estreptococos *Viridans*.

NOTA: a maioria das cepas de enterococos, por exemplo *Enterococcus faecalis,* e estafilococos resistentes à meticilina, são resistentes à maioria das cefalosporinas, inclusive à cefepima.

Gram-negativos aeróbios:
Aeromonas hydrophila
Capnocytophaga sp.
Citrobacter sp., entre os quais *C. diversus* e *C. freundii*
Campylobacter jejuni
Enterobacter sp., entre os quais *E. cloacae*, *E. aerogenes* e *E. sakazakii*
Escherichia coli
Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi, *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de betalactamase)
Haemophilus parainfluenzae
Hafnia alvei
Klebsiella sp., entre os quais *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *K. ozaenae*
Morganella morganii
Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*) (incluindo cepas produtoras de betalactamase)
Neisseria gonorrhoeae (incluindo cepas produtoras de betalactamase)
Neisseria meningitidis
Pantoea agglomerans (anteriormente conhecido como *Enterobacter agglomerans*)
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. stutzeri*
Salmonella sp.,
Serratia, entre os quais *S. marcescens* e *S. liquefaciens*
Shigella sp.
Yersinia enterocolitica.

NOTA: 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*)

NOTA: a cefepima 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 suscetibilidade
Técnicas de Difusão
Resultados laboratoriais de testes de suscetibilidade com disco único padronizado, usando-se discos de 30 mcg de cefepima, conforme determinação do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), devem ser interpretados de acordo com o seguinte critério:

Diâmetro do halo (mm)			
Microrganismo	**Suscetível (S)**	**Intermediário (I)**	**Resistente (R)**
Microrganismos que não sejam *Haemophilus* sp.* e *S. pneumoniae*.*	≥ 18	15-17	≤ 14
Haemophilus sp.*	≥ 26	-*	-*

* **NOTA**: isolados destas espécies devem ser testados quanto à suscetibilidade usando métodos de teste especializados. Isolados de *Haemophilus* sp. com halos < 26 mm devem ser considerados equivocados e devem ser avaliados adicionalmente. Isolados de *S. pneumoniae* devem ser testados novamente contra um disco de 1 mcg de oxacilina; isolados com halos de oxacilina ≥ 20 mm podem ser considerados suscetíveis à cefepima.

"Suscetível" indica que o patógeno é, provavelmente, inibido por concentrações plasmáticas que são geralmente alcançadas.
"Intermediário" indica que o organismo é suscetível quando altas doses são usadas ou quando a infecção está confinada a tecidos e fluidos (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 suscetibilidade dos microrganismos deve ser avaliada com discos de cefepima, porque esta se tem mostrado ativa *in vitro* contra certas cepas resistentes a outros discos de betalactamase. O disco de cefepima não deve ser utilizado para avaliar a suscetibilidade 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:

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

* NOTA: isolados destas espécies devem ser testados quanto à suscetibilidade usando métodos de testes de diluição especializados. Cepas de *Haemophilus* sp. com CIM's maiores que 2 mcg/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 cepas controle.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O cloridrato de cefepima é contraindicado 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 betalactâmicos.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com cloridrato de cefepima e até 15 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Em pacientes com disfunção renal, como a redução do débito urinário por causa de insuficiência renal (*clearance* da creatinina ≤ 50 mL/min) ou outras condições que possam comprometer a função renal, a dose de cloridrato de cefepima 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 suscetibilidade dos agentes patógenos (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**). Experiência 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 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 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 outra terapia de suporte. Como ocorre com outros antibióticos, o uso de cloridrato de cefepima pode resultar em supercrescimento de organismos não suscetíveis. Na ocorrência de superinfecção durante a terapia,

devem ser tomadas medidas apropriadas. Diarreia associada a *Clostridium difficile* (DACD) foi descrita com o uso de praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo cloridrato de cefepima, e pode variar quanto ao grau de gravidade, desde diarreia leve até colite fatal. DACD 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 DACD até dois meses depois da administração de agentes antibacterianos. Se há suspeita ou confirmação de DACD, o uso contínuo de antibióticos que não ajam diretamente contra *C. difficile* poderá ter de ser descontinuado. A função renal deve ser cuidadosamente monitorada se medicamentos potencialmente nefrotóxicos, como aminoglicosídeos e diuréticos potentes, forem administrados concomitante ao cloridrato de cefepima. Antes que a terapia com cloridrato de cefepima seja instituída, deve ser feita uma análise cuidadosa para determinar se o paciente teve reações imediatas de hipersensibilidade prévias a 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 hipersensibilidade cruzada com antibióticos betalactâmicos que pode ocorrer em até 10% dos pacientes com histórico de alergia a penicilina. Se uma reação alérgica a cloridrato de cefepima ocorrer, o tratamento com este medicamento deve ser descontinuado. Reações sérias de hipersensibilidade aguda podem necessitar de tratamento com epinefrina e outras medidas de emergências, incluindo oxigênio, corticosteroides, fluidos intravenosos, anti-histamínicos intravenosos, aminopressores, e monitoração das vias aéreas, indicados clinicamente.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
O efeito de 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. SUPERDOSE**).

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da 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 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
A cefepima é excretada no leite humano em concentrações muito baixas. A administração de cefepima deve ser feita com muita cautela a lactantes.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 6400 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 geriátricos que receberam a dose comumente recomendada para adultos mostraram eficácia clínica e segurança comparáveis à eficácia clínica e segurança em pacientes adultos não geriátricos, 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 (vide **8. POSOLOGIA 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 geriátricos têm maior probabilidade de terem 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 geriátricos com insuficiência renal com doses usuais de cefepima (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS).**

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A função renal deve ser cuidadosamente monitorada se altas doses de aminoglicosídeos (como, por exemplo, a amicacina e a gentamicina) forem administradas com cloridrato de cefepima, devido ao aumento do potencial nefrotóxico e ototóxico dos antibióticos aminoglicosídeos. Foi relatada nefrotoxicidade 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 comprimidos Clinitest®*), mas não com os testes enzimáticos para glicosúria (p. ex.: Clinistix®*).
* Detentor da Marca registrada no FDA (Food and Drug Administration - Estados Unidos da América): Bayer Healthcare llc

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O cloridrato de cefepima deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) antes da reconstituição. Proteger da luz.
Prazo de validade: até 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, armazenar o produto reconstituído e/ou diluído por até 4 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) ou por até 3 dias em geladeira (de 2°C a 8°C).

Características Físicas e Organolépticas
Aspecto físico do pó: pó branco a amarelo claro.
Características da solução após reconstituição/diluição: solução amarelo claro a amarelo escuro.

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

Antes de usar, observe o aspecto do 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 intramuscular ou intravenosa.

Modo de preparo
ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

O tamanho da agulha para administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

O cloridrato de cefepima pó para solução injetável deve ser reconstituído por um profissional de saúde, utilizando-se os volumes de diluentes descritos na **Tabela 6**; os diluentes a serem utilizados são identificados após a tabela a seguir.

Tabela 6: Preparo das soluções de cloridrato de cefepima.

Administração	Volume de diluente a ser adicionado (mL)	Volume final aproximado no medicamento preparado (mL)	Concentração final aproximada de cefepima no medicamento preparado (mg/mL)
Intravenosa			
1 g	10	11,4	90
2 g	10	12,8	160
Intramuscular			
1 g	3	4,4	230

ATENÇÃO: o produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

CEFEPIMA 1 g - VIA INTRAMUSCULAR
Reconstituição:
Diluente: água para injetáveis, lidocaína 1%, cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 3 mL.
Aparência da solução reconstituída: amarelo claro a amarelo escuro.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 4 horas.
Em geladeira (de 2ºC a 8ºC): 3 dias.
ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída de cloridrato de cefepima pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.
Administração: por injeção intramuscular profunda em uma grande massa muscular, como o quadrante superior externo da região glútea. Não injetar mais do que 1 g de cefepima em cada glúteo.

CEFEPIMA 1 g - VIA 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.
Reconstituição:
Diluente: água para injetáveis, cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 10 mL.
Aparência da solução reconstituída: amarelo claro a amarelo escuro.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 4 horas.
Em geladeira (de 2ºC a 8ºC): 3 dias.
ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída de cloridrato de cefepima pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.
Tempo de injeção: 3 a 5 minutos. A solução reconstituída deve ser injetada diretamente na veia ou no tubo do equipo de administração, enquanto o paciente estiver recebendo líquido intravenoso compatível.

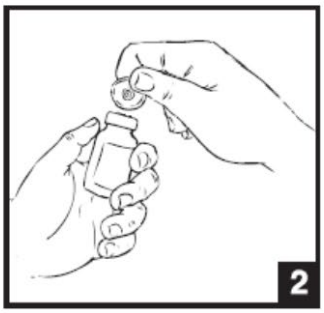
CEFEPIMA 1 g - INFUSÃO INTRAVENOSA
Reconstituição:
Diluente: água para injetáveis, cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume**: 10 mL.
Aparência da solução reconstituída: amarelo claro a amarelo escuro.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (de15°C a 30°C): 4 horas.
Em geladeira (de 2°C a 8°C): 3 dias.
ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída de cloridrato de cefepima pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.
Diluição:
Diluente: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%**. Volume:** 50 a 100 mL.
Aparência da solução diluída: amarelo claro a amarelo escuro.
Estabilidade após diluição:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 4 horas.
Em geladeira (de 2ºC a 8ºC): 3 dias.
ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução diluída de cloridrato de cefepima pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.
Tempo de Infusão: 30 minutos.

CEFEPIMA 1 g (Sistema Fechado)
O frasco-ampola do medicamento deve ser acoplado à bolsa conforme ilustrações abaixo.
ATENÇÃO: devem ser observados cuidados usuais para evitar contaminação na montagem do sistema fechado, conforme ilustração a seguir:

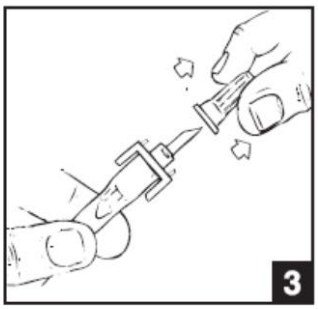
REV001



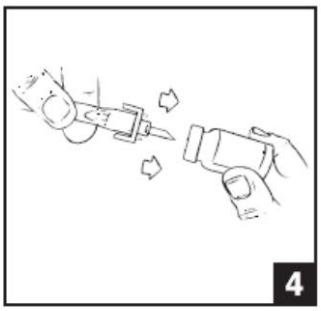
Abra o invólucro que recobre a bolsa estéril, rasgando no picote existente. Antes de utilizá-la aperte para verificar se há vazamento. Se houver, a bolsa dever ser descartada.



Retire o flip-off do frasco.
Faça assepsia da rolha com álcool 70%.



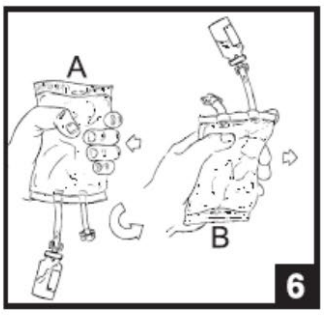
Retire a tampa, rompendo o lacre para liberar o perfurador plástico da bolsa.



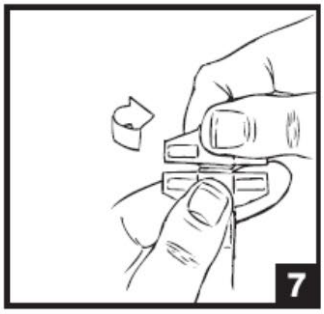
Pressione o perfurador da bolsa no frasco.



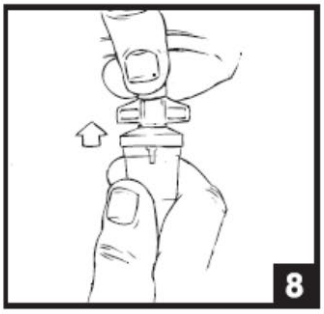
Rompa o cone do perfurador plástico para permitir a passagem do diluente para o frasco do produto.



Faça movimento de pressão com a bolsa nas posições A e B até que todo o produto se dissolva e retorne à bolsa de diluente.



Rompa a borboleta através de movimento giratório.



Instale o equipo para infusão intravenosa.

ATENÇÃO: o frasco deve ser mantido acoplado à bolsa. Isso garante o fechamento do circuito de infusão e o próprio frasco é o indicador do produto que está sendo administrado.

Reconstituição e Diluição (realizadas simultaneamente):
Diluente: cloreto de sódio 0,9%. **Volume:** 100 mL.
Aparência da solução diluída: amarelo claro a amarelo escuro.
Estabilidade após a diluição:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 4 horas.
Em geladeira (de 2°C a 8°C): 3 dias.
ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída/diluída de cloridrato de cefepima pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.
Tempo de Infusão: 30 minutos.

CEFEPIMA 2 g - VIA INTRAVENOSA DIRETA
Reconstituição:
Diluente: água para injetáveis, cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 10 mL.
Aparência da solução reconstituída: amarelo claro a amarelo escuro.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 4 horas.
Em geladeira (de 2ºC a 8ºC): 3 dias.
ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída de cloridrato de cefepima pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.
Tempo de injeção: 3 a 5 minutos. A solução reconstituída deve ser injetada diretamente na veia ou no tubo do equipo de administração, enquanto o paciente estiver recebendo líquido intravenoso compatível.

CEFEPIMA 2 g - INFUSÃO INTRAVENOSA
Reconstituição:
Diluente: água para injetáveis, cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume**: 10 mL.
Aparência da solução reconstituída: amarelo claro a amarelo escuro.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): 4 horas.
Em geladeira (de 2°C a 8°C): 3 dias.
ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída de cloridrato de cefepima pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.
Diluição:
Diluente: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%**. Volume:** 50 a 100 mL.
Aparência da solução diluída: amarelo claro a amarelo escuro.
Estabilidade após diluição:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 4 horas.
Em geladeira (de 2ºC a 8ºC): 3 dias.
ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução diluída de cloridrato de cefepima pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.
Tempo de Infusão: 30 minutos.

CEFEPIMA 2 g (Sistema Fechado)
O frasco-ampola do medicamento deve ser acoplado à bolsa conforme ilustrações acima.
ATENÇÃO: devem ser observados cuidados usuais para evitar contaminação na montagem do sistema fechado, conforme ilustração.
Reconstituição e Diluição (realizadas simultaneamente):
Diluente: cloreto de sódio 0,9%. **Volume:** 100 mL.
Aparência da solução diluída: amarelo claro a amarelo escuro.
Estabilidade após diluição:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 4 horas.
Em geladeira (de 2°C a 8°C): 3 dias.
ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída/diluída de cloridrato de cefepima pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.
Tempo de Infusão: 30 minutos.

Diluentes IV (compatíveis com cefepima): cloreto de sódio 0,9%; glicose 5%; glicose 5% + cloreto de sódio 0,9%;

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.

Incompatibilidade
As soluções de cloridrato de cefepima, 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 cloridrato de cefepima seja indicada, cada um desses antibióticos poderá ser administrado separadamente.

Posologia
O 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 40 kg
Um guia para as doses de cloridrato de cefepima em adultos e pacientes pediátricos com peso corpóreo superior a 40 kg com 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
Infecções leves a moderadas do trato urinário	500 mg a 1 g IV ou IM	A cada 12 horas
Outras infecções leves a moderadas, diferentes das infecções do trato urinário	1 g IV ou IM	A cada 12 horas
Infecções graves	2 g IV	A cada 12 horas
Infecções muito graves ou com risco de morte	2 g 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 empírico de neutropenia febril, a duração usual da terapia deve ser de pelo menos 7 dias ou até a resolução da neutropenia.

Profilaxia Cirúrgica (Adultos)
A dose recomendada para a profilaxia de infecções em pacientes submetidos à cirurgia de cólon e reto segue abaixo:
Uma dose única de 2 g IV de cloridrato de cefepima (infusão com duração de 30 min - vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**) iniciando 60 min antes da incisão cirúrgica inicial. Uma dose única de 500 mg IV de metronidazol deve ser administrada imediatamente após o término da infusão de 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. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Compatibilidade** e **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**); 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 cloridrato de cefepima seguida por metronidazol deve ser administrada 12 horas após a dose profilática inicial.

Pacientes pediátricos com função renal normal
Doses 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 40 kg: 50 mg/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 inferior ou igual a 40 kg: 50 mg/kg a cada 8 horas durante 7 – 10 dias. A experiência com o uso de 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 50 mg/kg, os dados farmacocinéticos obtidos em pacientes com mais de 2 meses de idade sugerem que a dose de 30 mg/kg a cada 8 ou 12 horas pode ser considerada para pacientes entre 1 e 2 meses de idade. As doses de 50 mg/kg para pacientes com mais de 2 meses de idade e de 30 mg/kg para pacientes entre 1 e 2 meses de idades são comparáveis à dose de 2 g para adultos. A administração de cloridrato de cefepima nestes pacientes deverá ser cuidadosamente monitorada. Para pacientes pediátricos com peso corpóreo acima de 40 kg, aplicam-se as doses recomendadas para adultos (vide **Posologia - Adultos e Pacientes Pediátricos com peso corpóreo superior a 40 kg – Tabela 7**). A dose recomendada para pacientes pediátricos não deve exceder a dose máxima recomendada para adultos (2 g 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 insuficiência 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 insuficiência renal estão presentes na **Tabela 8**. Quando somente a 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) = peso (kg) x (140-idade) / 72 x creatinina sérica (mg/dL)

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

Tabela 8: Esquema de doses de manutenção recomendada em pacientes adultos com disfunção renal*

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

*O modelo farmacocinético indica que a redução de dose é necessária para estes pacientes.
Para pacientes que estão submetidos a hemodiálise e concomitantemente recebendo cefepima, a dose de cefepima deve ser como segue: 1 g de cefepima como dose de ataque no primeiro dia de tratamento e 500 mg por dia a partir do 2º dia para todas as infecções exceto neutropenia febril, para a qual a dose é de 1 g por dia. Nos dias de diálise, cefepima deve ser administrada após a diálise. Sempre que possível cefepima deve ser administrada na mesma hora a cada dia.

Pacientes submetidos à diálise
Em pacientes submetidos à hemodiálise, 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, 500 mg, 1 g ou 2 g, 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 de cloridrato de cefepima deve ser considerado nesta população.

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

clearance de creatinina (mL/min/1,73 m²) = $\left(\frac{0{,}55 \times \text{altura (centímetros)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}}\right)$

ou

clearance de creatinina (mL/min/1,73 m²) = $\left(\frac{0{,}52 \times \text{altura (centímetros)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}}\right) - 3{,}6$

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 vias não recomendadas. 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 testes falso positivo para glicose na urina.

Experiência clínica
Em estudos clínicos (=5598), 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; estas reações incluíram flebite (2,9%);
- A administração intramuscular de cloridrato de cefepima foi muito bem tolerada; apenas 2,6% dos pacientes apresentaram dor ou inflamação no local da aplicação;
- Erupções da pele (1,8%);
- Diarreia (1,2%).

Reações Adversas Incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- Hipersensibilidade: prurido, urticária;
- Gastrintestinais: náuseas, vômitos, candidíase oral, colite (inclusive colite pseudomembranosa);
- Outros: febre, vaginite, eritema.
- Sistema nervoso central: cefaleia;

Reações Adversas Raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Dor abdominal, constipação, vasodilatação, dispneia, tontura, inflamação no local da infusão IV (0,1%), parestesia, 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 de 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 transitórias. Aqueles que ocorreram com uma frequência entre 1% e 2% foram: elevações 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 hemólise (18,7%). Elevações transitórias de nitrogênio ureico plasmático e/ou creatinina sérica e trombocitopenia transitória foram observadas em 0,5% a 1% dos pacientes. Leucopenia transitória 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 transitória, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia.

Em casos 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. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Sintomas de superdose incluem: encefalopatia (distúrbio 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 hemodiálise 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.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0014

Registrado e produzido por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/12/2025.

IB231225





Anexo B

Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	4. CONTRAINDICAÇÕES; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; e III) DIZERES LEGAIS	VPS	Pó para solução injetável 1 g e 2 g.
23/04/2021	1558453/21-4	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	Pó para solução injetável 1 g e 2 g.
10/01/2020	0091653/20-6	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Reações adversas; Dizeres legais	VPS	Pó para solução injetável 1 g e 2 g.
25/09/2017	2016533/17-1	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Posologia e Modo de usar.	VPS	Pó para solução injetável 1 g e 2 g.
09/09/2016	2266833/16-1	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2016	2004998/16-6	10249 -GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	15/08/2016	Dizeres legais.	VPS	Pó para solução injetável 1 g e 2 g.
02/05/2016	1654246/16-1	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2016	1321254/16-1	10249 -GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	25/04/2016	Apresentações; Composição; Cuidados de Armazenamento do Medicamento; Dizeres Legais.	VPS	Pó para solução injetável 1 g e 2 g.

15/05/2015	0430855/15-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2015	0421760/15-8	10209 - GENÉRICO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	13/05/2015	Posologia e Modo de Usar	VPS	Pó para solução injetável 1 g e 2 g.
17/06/2014	0481011/14-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de texto de bula para adequação à RDC 47/09. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó para solução injetável 1 g e 2 g.