



Cefagel®

cefalexina monoidratada

Multilab Ind. e Com. de Produtos Farmacêuticos Ltda

Cápsulas

500 mg

Cefagel®

cefalexina monoidratada

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsulas de 500 mg – Embalagens contendo 10 ou 500 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

cefalexina monoidratada 526 mg (equivalente a 500 mg de cefalexina)
excipientes q.s.p..... 1 cápsula
(talco, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cefagel® é indicado para o tratamento de infecções causadas por cepas suscetíveis dos microrganismos descritos no item **Microbiologia**.

Infecções do Trato Respiratório causadas por *Streptococcus pneumoniae* ou *Streptococcus pyogenes*. A penicilina é o antibiótico de escolha no tratamento e prevenção de infecções estreptocócicas, incluindo a profilaxia da febre reumática. O Cefagel® é geralmente eficaz na erradicação de estreptococos da nasofaringe, contudo, dados substanciais estabelecendo a eficácia da cefalexina na prevenção da febre reumática não estão disponíveis até o momento.

O Cefagel® tem sido utilizado como alternativa à amoxicilina ou ampicilina na prevenção de endocardite estreptocócica alfa-hemolítica (grupo Viridans) em pacientes alérgicos à penicilina com alto risco de endocardite bacteriana após procedimentos dentários ou do trato respiratório superior (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). **O Cefagel® não deve ser utilizado para profilaxia em pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade do tipo imediata (anafilaxia, angioedema ou urticária) à penicilina.**

Otite Média devida a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, estafilococos, estreptococos ou *Moraxella Catarrhalis*.

Infecções da Pele e Tecidos Moles causadas por estafilococos e/ou estreptococos.

Infecções Ósseas causadas por estafilococos e/ou *Proteus mirabilis*.

Infecções do Trato Geniturinário incluindo prostatite aguda, causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* ou *Klebsiella pneumoniae*.

NOTA: Deverão ser realizados testes de suscetibilidade à cefalexina antes e durante a terapia. Caso o patógeno não seja suscetível à cefalexina, terapia apropriada deve ser aplicada. Estudos da função renal devem ser efetuados quando indicado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo com 22 pacientes, a cefalexina foi administrada para o tratamento de 22 infecções no trato urinário e 3 infecções na pele. A cefalexina foi efetiva no tratamento de infecções em tratos urinários anatomicamente normais, mas não em tratos urinários deformados ou obstruídos. 70% dos pacientes sem anormalidades estruturais no trato urinário foram curados quando tratados com cefalexina enquanto apenas 8% dos pacientes com alterações estruturais no trato urinário foram curados. As infecções na pele foram curadas⁽³⁾.

Em um estudo com 64 pacientes, a cefalexina foi comparada à ampicilina no tratamento de infecções no trato urinário. Ambas apresentaram eficácia similares. Em 21 dos 31 pacientes tratados com cefalexina e em 20 dos 30 pacientes tratados com a ampicilina, a urina estava estéril, três semanas após o início o tratamento. Os resultados bacteriológicos na primeira e oitava semana também foram similares nos dois grupos. Ambas as drogas mostraram-se ineficazes na presença de anormalidades anatômicas no trato urinário, em nenhum dos 10 pacientes com anormalidades observadas na pielografia a urina estava estéril na oitava semana. Não foram observados eventos adversos graves atribuíveis à cefalexina, que pareceu ser mais bem tolerada que a ampicilina⁽⁴⁾.

A cefalexina apresenta menor atividade in vitro contra estreptococos beta-hemolíticos que as penicilinas, mas atinge concentrações séricas mais altas após administração oral. Em um estudo envolvendo 74 pacientes acompanhados após tratamento para faringite causada por estreptococos

beta-hemolíticos, dos quais 66 (89%) apresentaram penicilina ou cefalexina na urina após 7 dias de tratamento, foi possível observar sucesso bacteriológico em aproximadamente 100% dos pacientes após 7 ou 10 dias após tratamento com penicilina ou cefalexina. Estes resultados indicam que a cefalexina é uma alternativa efetiva à penicilina no tratamento de faringite por estreptococo beta-hemolítico⁽⁵⁾.

A eficácia de cefalexina foi estudada em relação à eficácia de fenoximetil-penicilina e penicilina benzatina no tratamento de 128 pacientes com faringite por estreptococo beta-hemolítico; todos, com exceção de seis, apresentaram estreptococos A isolados de culturas da garganta. Aproximadamente metade, 66 pacientes, receberam cefalexina por 10 dias; 34 pacientes receberam fenoximetilpenicilina e 28 pacientes receberam uma única injeção de penicilina benzatina. Houve quatro falhas terapêuticas determinadas bacteriologicamente após o tratamento: duas no grupo recebendo tratamento com cefalexina, uma no grupo recebendo penicilina oral e outra no grupo recebendo penicilina intramuscular. Taxas de cura similares, de 96,7; 97,1 e 96,4% foram obtidas para os respectivos esquemas de tratamento. Apesar de a penicilina benzatina ser o tratamento de escolha na maioria dos casos, a cefalexina é uma alternativa tão eficaz quanto a penicilina oral na eliminação de estreptococos grupo A da faringe quando se desejar o tratamento oral para faringite estreptocócica⁽⁶⁾.

A cefalexina tem boa absorção gastrintestinal e é excretada em altas concentrações na urina. Mesmo em pacientes com diminuição da função renal, as concentrações de cefalexina presentes na urina são adequadas para o tratamento da maioria das infecções do trato urinário causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Proteus mirabilis*. Em pacientes anéfricos, dose única de 250 ou 500 mg de cefalexina resultaram em concentrações séricas altas e prolongadas. As concentrações de pico foram observadas geralmente em 1 hora⁽⁷⁾.

Referências bibliográficas

1. Drug Information for the Health Care Professional - USP DI, 27th Edition, 2007, Thomson - Micromedex.
2. Drug information, 2010, American Society of Health-System Pharmacists.
3. Lyons RW, Andriole VT. Cephalexin: clinical and laboratory studies. *Yale J Biol Med.* 1971 Oct; 44(2): 187-198.
4. Davies JA, Strangeways JEM, Mitchell RG, Beilin LJ, Ledingham JGG, Holt JM. Comparative double-blind trial of cephalexin and ampicillin in treatment of urinary infections. *Br Med J.* 1971 Jul 24; 3(5768): 215-217.

5. Rabinovitch M, MacKenzie R, Brazeau M, Marks MI. Treatment of streptococcal pharyngitis. I. Clinical evaluation. *Can Med Assoc J.* 1973 May 19; 108(10): 1271-1274.
6. Matsen JM, Torstenson O, Siegel SS, Bacaner H. Use of available dosage forms of cephalexin in clinical comparison with phenoxyethyl penicillin and benzathine penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974 Oct; 6(4): 501-506.
7. Reisberg BE, Mandelbaum JM. Cephalexin: absorption and excretion as related to renal function and hemodialysis. *Infect Immun.* 1971 Apr; 3(4): 540-543.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: o Cefagel® é um antibiótico semissintético do grupo das cefalosporinas para administração oral. É um pó cristalino branco, com sabor amargo. A solubilidade em água é baixa à temperatura ambiente; 1 ou 2 mg/mL podem ser dissolvidos rapidamente, porém, concentrações mais altas são obtidas com dificuldade.

Farmacocinética: o Cefagel® é estável em meio ácido, podendo ser ingerido independente da alimentação do paciente. É rapidamente absorvido após administração oral. As médias dos níveis sanguíneos máximos, obtidos uma hora após administração via oral, foram de aproximadamente 9 mcg/mL após dose de 250 mg, 18 mcg/mL após dose

de 500 mg e 32 mcg/mL após dose de 1 g. Níveis mensuráveis estavam presentes 6 horas após a administração. O Cefagel® é excretado na urina por filtração glomerular e secreção tubular. Os estudos demonstraram que mais de 90% da droga foram excretados inalterados na urina dentro de 8 horas. As concentrações máximas encontradas na urina

durante este período foram de aproximadamente 1000 mcg/mL após dose de 250 mg, 2200 mcg/mL após dose de 500 mg e 5000 mcg/mL após dose de 1 g.

Microbiologia

Testes in vitro demonstram que as cefalosporinas são bactericidas porque inibem a síntese da parede celular. A cefalexina mostrou ser ativa tanto in vitro como em infecções clínicas contra a maioria dos seguintes microrganismos (ver. 1. INDICAÇÕES):

Aeróbicos Gram-positivos:

- *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas produtoras de penicilinase)
- *Staphylococcus epidermidis* (cepas suscetíveis à penicilina)
- *Streptococcus pneumoniae* (cepas suscetíveis à penicilina)

- *Streptococcus pyogenes*

Aeróbicos Gram-negativos:

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Proteus mirabilis*

NOTA: Os estafilococos meticilino-resistentes e a maioria das cepas de enterococos (*Enterococcus faecalis*) são resistentes às cefalosporinas incluindo a cefalexina. A cefalexina não é ativa contra a maioria das cepas de *Enterobacter* spp., *Morganella morganii* e *Proteus vulgaris*. A cefalexina não tem atividade contra as espécies de

Pseudomonas spp. ou *Acinetobacter calcoaceticus*. Os *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes apresentam usualmente resistência cruzada aos antibióticos betalactâmicos.

Testes de Suscetibilidade

Técnicas de difusão - os métodos quantitativos baseados em medidas de diâmetro de halos de inibição fornecem estimativas reproduutíveis da suscetibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados, que foi recomendado para uso com discos de papel para testar a suscetibilidade dos microrganismos à cefalexina, **utiliza discos com 30 mcg de cefalotina**. A interpretação do método correlaciona os diâmetros dos halos de inibição obtidos com os discos com a concentração inibitória mínima (CIM) para cefalexina. Resultados de testes laboratoriais de suscetibilidade utilizando disco único padrão com 30 mcg de cefalotina devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do halo (mm)	Interpretação
≥ 18	(S) Suscetível
15 – 17	(I) Intermediário
≤ 14	(R) Resistente

Um resultado “suscetível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o microrganismo

deve ser suscetível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

Procedimentos padronizados requerem o uso de cepas-controle de microrganismos (cepas ATCC).

Os discos de 30mcg de cefalotina devem produzir o seguinte halo de inibição:

Microrganismo	Diâmetro do halo (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	15-21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	29-37

Técnicas de diluição - os métodos quantitativos usados para determinar os valores de CIM fornecem estimativas reproduzíveis da suscetibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados utiliza um método padronizado de diluição (em caldo, ágar, microdiluição) ou equivalente com cefalotina. Os resultados da CIM devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM mcg/mL	Interpretação
≤ 8	(S) Suscetível
16	(I) Intermediário
≥ 32	(R) Resistente

Um resultado “suscetível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o microrganismo deve ser suscetível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada. Procedimentos padronizados requerem o uso de cepas-controle de microrganismos (cepas ATCC). A cefalotina padrão em pó deve fornecer os seguintes valores de CIM:

Microrganismo	Variação do CIM (mcg/mL)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	4 – 16

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cefagel® é contraindicado para pacientes com histórico de reação alérgica a penicilinas, penicilamina ou cefalosporinas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de ser instituído o tratamento com Cefagel® deve-se verificar se o paciente já teve reações de hipersensibilidade a algum medicamento, especialmente às cefalosporinas e/ou às penicilinas e penicilamina.

Há evidência clínica e laboratorial de alergenicidade cruzada parcial entre as penicilinas e as cefalosporinas. Foram relatados casos de pacientes que apresentaram reações graves (incluindo anafilaxia) a ambas as drogas. Qualquer paciente que tenha demonstrado alguma forma de alergia, particularmente a drogas, deve receber antibióticos com cautela, inclusive o Cefagel®.

Os pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente para que qualquer reação adversa ou manifestação inusitada de idiossincrasia à droga possa ser detectada. Se ocorrer uma reação alérgica ao Cefagel®, a droga deverá ser suspensa e o paciente tratado com drogas apropriadas (por ex: epinefrina (adrenalina) ou outras aminas pressorais, anti- histamínicos ou corticosteroides).

Foi relatada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos de amplo espectro (incluindo os macrolídeos, penicilinas semissintéticas e cefalosporinas); portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia em associação ao uso de antibióticos.

O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento excessivo de clostrídeos. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma causa primária da colite associada a antibióticos.

Essas colites podem variar de leve a gravíssima. Após a confirmação do diagnóstico de colite pseudomembranosa, medidas terapêuticas apropriadas devem ser adotadas. Casos leves de colites pseudomembranosas usualmente respondem somente à interrupção do tratamento. Em casos de moderada a grave, deve-se considerar a administração de fluidos e eletrólitos, a suplementação proteica e o tratamento com antibacteriano clinicamente efetivo contra colite por *Clostridium difficile*. Antibióticos de amplo espectro devem ser prescritos com cuidado a pacientes com história de doença

gastrintestinal, particularmente colite.

O uso prolongado de Cefagel® pode resultar no crescimento aumentado de microrganismos não suscetíveis. A observação cuidadosa do paciente é essencial. Se uma superinfecção ocorrer durante a terapia, devem-se tomar as medidas apropriadas.

Este medicamento deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência renal grave. Tal condição requer uma observação clínica cuidadosa, bem como exames de laboratório frequentes, porque a dose segura poderá ser menor do que a usualmente recomendada.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: a administração oral diária de cefalexina a ratos, em doses de 250 ou 500 mg/kg, antes e durante a gravidez, ou a ratos e camundongos somente durante o período de organogênese, não teve efeito adverso na fertilidade, viabilidade fetal, peso fetal ou tamanho da ninhada. A cefalexina não mostrou aumento de toxicidade em ratos recém-nascidos e em desmamados, comparados com ratos adultos.

Uso na gravidez - categoria de risco B.

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

Estudos em animais não revelaram evidências de danos fetais ocasionados pela cefalexina. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados em gestantes, devido ao fato dos estudos de reprodução em animais nem sempre predizerem as respostas em humanos, a cefalexina pode ser usada durante a gravidez somente se realmente necessária.

Uso na lactação: a excreção de cefalexina no leite aumentou até 4 horas após uma dose de 500 mg, alcançando o nível máximo de 4 mcg/mL, decrescendo gradualmente até desaparecer 8 horas após a administração. Portanto, o Cefagel® deve ser administrado com cuidado a mulheres que estão amamentando.

Uso em idosos: em estudos clínicos não foram observadas diferenças na segurança e eficácia da cefalexina em idosos e em pacientes mais jovens.

A cefalexina é excretada principalmente pelos rins, e o risco de reações tóxicas a esta droga pode ser maior em pacientes com a função renal diminuída. Pacientes idosos têm maior probabilidade de apresentar a função renal diminuída, portanto a dose deve ser selecionada com cautela e pode ser necessário monitorar a função renal (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Probenecida pode aumentar e prolongar os níveis plasmáticos das cefalosporinas.

Os diuréticos de alça podem aumentar o risco de toxicidade renal com as cefalosporinas (recomenda-se monitorar a função renal).

Interações com testes laboratoriais - Testes de Coombs Diretos positivos foram relatados durante o tratamento com antibióticos cefalosporínicos. Em estudos hematológicos, nas provas de compatibilidade sanguínea para transfusão, quando são realizados Testes "Minor" de Antiglobulina, ou nos Testes de Coombs nos recém-nascidos, cujas mães receberam antibióticos cefalosporínicos antes do parto, deverá ser lembrado que um resultado positivo poderá ser atribuído à droga.

Poderá ocorrer uma reação falso-positiva para glicose na urina com as soluções de Benedict ou Fehling ou com os comprimidos de Clinitest®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cefagel® deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e umidade.

Este produto tem validade de 24 meses a partir da 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.

Características do produto:

Cápsula branca e bordô contendo pó branco uniforme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cefagel® é administrado por via oral.

ATENÇÃO: antes da administração, deve ser verificada a capacidade do paciente de deglutar o medicamento na forma de cápsula.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

ADULTOS E ADOLESCENTES

Cistite não complicada; faringite; infecção da pele e tecidos moles; amigdalite: 500 mg cada 12 horas.

NOTA: o tratamento de cistite é indicado apenas para adultos e adolescentes com mais de 15 anos, e deve durar de 7 a 14 dias.

Endocardite bacteriana em pacientes alérgicos a penicilina (profilaxia): 2 g, em dose única, uma hora antes do início do procedimento (ver **1. INDICAÇÕES**).

Outras infecções:

- leve a moderada: 250 mg* cada 6 horas
- grave: até 1 g cada 6 horas.

*Cefagel® cápsula deve ser administrado somente em doses múltiplas de 500 mg. Para outras doses recomenda-se a administração de cefalexina suspensão oral.

Dose máxima para adultos: 4 g por dia.

CRIANÇAS

Cefagel® cápsula não é indicado para pacientes pediátricos. Recomenda-se a administração de cefalexina suspensão oral.

IDOSOS

Não é necessário ajuste de dose. Ver **POSOLOGIA - ADULTOS E ADOLESCENTES**.

Pacientes idosos têm maior chance de ter a função renal diminuída. Pode ser necessário administrar doses menores.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas raras

Gastrintestinais - a reação adversa mais frequente tem sido a diarreia, sendo raramente grave o bastante para determinar a cessação da terapia. Sintomas de colite pseudomembranosa podem aparecer durante ou após o tratamento com antibiótico. Tem também ocorrido dispepsia e dor

abdominal.

Náuseas e vômitos têm sido relatados raramente. Como acontece com algumas penicilinas ou cefalosporinas, têm sido raramente relatadas hepatite transitória e icterícia colestática.

Hipersensibilidade - foram observadas reações alérgicas na forma de erupções cutâneas, urticária, angioedema e raramente eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise tóxica epidérmica. Essas reações geralmente desaparecem com a suspensão da droga. Terapia de suporte pode ser necessária em alguns casos. Anafilaxia também foi relatada.

Reações adversas muito raras

Outras reações têm incluído prurido anal e genital, monilíase genital, vaginite e corrimento vaginal, tonturas, fadiga, dor de cabeça, agitação, confusão, alucinações, artralgia, artrite e doenças articulares. Tem sido raramente relatada nefrite intersticial reversível. Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia e elevações moderadas da aspartato aminotransferase (AST) no soro e alanina aminotransferase (ALT) no soro têm sido referidas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sintomas de uma superdosagem oral podem incluir náusea, vômito, dor epigástrica, diarreia e hematúria. Se outros sintomas surgirem é provável que sejam secundários a doença concomitante, a uma reação alérgica ou aos efeitos tóxicos de outra medicação.

Tratamento

Ao tratar uma superdosagem, considerar a possibilidade de superdosagem de múltiplas drogas, interação entre drogas e cinética inusitada da droga no paciente.

Não será necessária a descontaminação gastrintestinal, a menos que tenha sido ingerida uma dose 5 a 10 vezes a dose normal.

Proteger as vias aéreas do paciente e manter a ventilação e perfusão. Monitorar e mantermeticulosamente dentro de limites aceitáveis os sinais vitais do paciente, os gases do sangue, eletrólitos séricos, etc. A absorção de drogas pelo trato gastrintestinal pode ser diminuída administrando-se carvão ativado, ao invés de ou em adição ao esvaziamento gástrico. Doses repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de algumas drogas que foram ingeridas. Proteger as

vias aéreas para o paciente quando empregar o esvaziamento gástrico ou carvão ativado.

Diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão com carvão ativado não foram estabelecidos como métodos benéficos nos casos de superdosagem com cefalexina; contudo, seria muito pouco provável que um desses procedimentos pudesse ser indicado.

A DL₅₀ oral da cefalexina em ratos é de 5.000 mg/kg.

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

DIZERES LEGAIS

Fabricado e Embalado por:

Nortis Farmacêutica Ltda.

Rua João Guilherme, nº 500 – Parque Industrial Nalin
Londrina – PR – CEP 86042-290



Registrado por:

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 – km 30 – nº 1009 – São Jerônimo – RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Data de fabricação, lote e validade: vide embalagem

Reg. M.S. nº 1.1819.0058

Farm. Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica

Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta Bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 11/07/2014.

SAC 0800 600 0660



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
-	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2014	N/A	Dizeres Legais de acordo com a bula do medicamento de Referência Keforal®
-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2014	N/A	Item 5. Advertências e Precauções, de acordo com a bula do medicamento de Referência Keforal®

Cefagel®

(cefalexina monoidratada)

Multilab Indústria e Comércio de Produtos farmacêuticos Ltda

Pó para suspensão oral

50 mg/mL

cefalexina monoidratada

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Pó para suspensão oral 250 mg/5 mL

Embalagem contendo (após reconstituição):

1 frasco contendo 60 mL + 1 copo medida

1 frasco contendo 100 mL + 1 copo medida

50 frascos com 100 mL + 50 copos medida

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 mL da suspensão oral reconstituída contém:

cefalexina monoidratada..... 263 mg

(equivalente a 250 mg de cefalexina)

excipientes.....q.s.p..... 5 mL

(goma xantana, celulose microcristalina, carmelose sódica, dióxido de silício, benzoato de sódio, sacarose, sacarina sódica e aroma de cereja)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cefagel® é indicado para o tratamento das seguintes infecções quando causadas por cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:

Sinusites bacterianas causadas por estreptococos, *S. pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*

(somente os sensíveis à meticilina).

Infecções do trato respiratório causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* (a penicilina é o antibiótico de escolha no tratamento e prevenção de infecções estreptocócicas, incluindo a profilaxia da febre reumática. Cefagel® é geralmente eficaz na erradicação de estreptococos da nasofaringe; contudo, dados substanciais estabelecendo a eficácia da cefalexina na prevenção tanto da febre reumática ou da endocardite bacteriana não estão disponíveis até o momento).

Otite média devida a *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, estafilococos, estreptococos e *M. catarrhalis*.

Infecções da pele e tecidos moles causadas por estafilococos e/ou estreptococos.

Infecções ósseas causadas por estafilococos e/ou *P. mirabilis*.

Infecções do trato geniturinário incluindo prostatite aguda, causadas por *E. coli*, *P. mirabilis*, e *Klebsiella pneumoniae*.

Infecções dentárias causadas por estafilococos e/ou estreptococos.

Nota: Deverão ser realizados testes de sensibilidade ao Cefagel® e culturas apropriadas do microrganismo causador. Estudos da função renal devem ser efetuados quando indicados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infecções do trato respiratório superior: a cefalexina foi usada no tratamento do grupo controle de um estudo que avaliou um novo antibiótico, a brodimoprima, em pacientes com sinusite bacteriana aguda. Na dose de 500 mg, três vezes ao dia, durante 8-12 dias, a taxa de cura microbiológica foi de 76%, e apenas um paciente apresentou recorrência clínica [1]. Schaefer e cols. [2] avaliaram o tratamento com cefalexina em 104 pacientes com sinusites maxilares agudas e crônicas, confirmadas por radiografia, punção e cultura. Os pacientes foram tratados com cefalexina

500 mg a cada 6 horas, por 10 dias. Resultados clínicos satisfatórios foram obtidos em 57 de 69 pacientes avaliáveis, o que correspondeu a uma taxa de sucesso de 83%. A cefalexina foi comparada com a penicilina e ampicilina em dois estudos clínicos envolvendo crianças com faringite estreptocócica. No primeiro estudo, as taxas de falha terapêutica foram de 11% para a cefalexina, 26% para a penicilina e 20% para a ampicilina. No segundo estudo, as taxas de falha foram de 9% para a cefalexina e 20% para a penicilina. No resultado combinado dos estudos, a cefalexina se mostrou mais eficaz que a penicilina no tratamento de faringites estreptocócicas em crianças [3]. Estes resultados foram reproduzidos em um estudo maior, conduzido em sete centros pediátricos nos Estados Unidos, e totalizando mais de 500 crianças e adolescentes com amigdalite ou faringite estreptocócica com cultura de orofaringe positiva para estreptococos β -hemolítico do grupo A. Falhas bacteriológicas e clínicas ocorreram em 11% e 8% dos pacientes tratados com penicilina, respectivamente, e em 7% e 3% daqueles tratados com cefalexina, respectivamente. Falha combinada (bacteriológica ou clínica) ocorreu em 19% dos pacientes tratados com penicilina e 10% com cefalexina [4]. Windorfer e cols. [5] demonstraram que a cefalexina (100 mg/kg/d, divididos em 4 doses diárias) foi equivalente ao cefadroxil (50 mg/kg/d, divididos em 2 doses diárias) no tratamento de crianças com infecções bacterianas de vias aéreas superiores. A taxa de cura clínica + bacteriológica foi obtida em 93% dos pacientes tratados com cefadroxil e em 100% dos pacientes tratados com cefalexina 100 mg/kg/d. Os efeitos colaterais dos dois tratamentos foram infrequentes e de leve intensidade. A cefalexina administrada duas ou três vezes ao dia foi comparada com o cefadroxil administrado duas vezes ao dia, em termos de eficácia e segurança, em 218 crianças com faringo-amigdalite estreptocócica. As taxas de cura bacteriológica e clínica foram de 87%/91% para a cefalexina 2x/d, 81%/86% para a cefalexina 3x/d e 81%/84% para o cefadroxil 2x/d, respectivamente, o que não atingiu significância estatística, indicando que os três tratamentos são equivalentes nesta indicação [6].

Infecções do trato respiratório inferior: trinta e quatro pacientes com pneumonia adquirida na comunidade foram alocados para tratamento com cefadroxil (500 mg duas vezes ao dia; n =19) ou cefalexina (250 mg quatro vezes ao dia; n =14). Todos os pacientes dos dois grupos haviam atingido cura clínica após 10 dias de tratamento, e as reações adversas foram raras e de leve intensidade [7]. Weingarten [8] avaliou 113 adultos com infecções de vias aéreas inferiores, que foram randomizados para tratamento com cefadroxil (500-1000 mg 2x/d) ou cefalexina (250-500 mg 4x/d). Observaram-se apenas duas falhas terapêuticas em cada grupo de tratamento. Em um estudo clínico duplo-cego e controlado, 111 adultos com bronquite infectada foram randomizados para tratamento com ampicilina (500 mg 4x/d) ou cefalexina (500 mg 4x/d). Observou-se resolução ou melhora significativa do quadro infeccioso em 91% dos pacientes tratados com cefalexina e 96% dos pacientes tratados com ampicilina, indicando que os dois antibióticos foram equivalentes nesta indicação [9]. Achados semelhantes (equivalência em eficácia no tratamento da bronquite aguda) foram reportados por Mullinger e cols. [10], em um estudo que comparou a cefalexina com a oxitetraciclina: após 10 dias de tratamento, as taxas de recuperação ou melhora significativa nos casos de bronquite aguda foram de 93% e 96% para a cefalexina e oxitetraciclina, respectivamente. Para os casos de exacerbação de bronquite crônica, os números correspondentes foram 92% e 93%.

Infecções de pele e partes moles: um estudo duplo-cego randomizado comparou a cefalexina (40 mg/kg/d dividido em 3 doses diárias) com a clindamicina (20 mg/kg/d dividido em 3 doses diárias), em 200 pacientes pediátricos (idade entre 6 meses e 18 anos) com infecções de pele não complicadas adquiridas na comunidade. Aproximadamente 70% dos pacientes tinham infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), e 97% das coleções purulentas foram drenadas, de forma cirúrgica ou espontânea. Após 7 dias de tratamento, a taxa de resolução completa do quadro foi de 97% no grupo cefalexina e 94% no grupo clindamicina ($P =0,33$), indicando que os dois antibióticos, em associação à drenagem do abscesso, são eficazes no tratamento de infecções de pele adquiridas na comunidade, mesmo quando o patógeno mais

frequente é MRSA [11]. Powers e cols. [12] compararam a cefalexina (500 mg a cada 6 h durante 10 dias) com a ofloxacina oral (400 mg a cada 12 h durante 10 dias) no tratamento de 335 adultos com infecções localizadas de pele e partes moles. A cura microbiológica e clínica foi avaliada em 73 pacientes tratados com ofloxacina e 65 com cefalexina. Cura bacteriológica foi obtida em 95% do grupo ofloxacina e 92% do grupo cefalexina; cura e melhora clínica foram observadas, respectivamente, em 75% e 23% do grupo ofloxacina, e em 74% e 23% do grupo cefalexina. Eventos adversos foram reportados por 14% dos pacientes tratados com ofloxacina e 11% dos pacientes tratados com cefalexina. Como conclusão, cefalexina e ofloxacina foram equivalentes em termos de eficácia e segurança para o tratamento de infecções de pele e partes moles. A cefalexina (500 mg, 3x/d durante 7 d) também foi comparada com a moxifloxacina (400 mg, 2x/d durante 7 d) no tratamento de infecções não-complicadas de pele em um estudo clínico envolvendo 351 adultos. A taxa de cura clínica foi semelhante entre os grupos de tratamento (moxifloxacina, 90%; cefalexina, 91%), bem como a taxa de cura bacteriológica do principal patógeno, *S. aureus* (moxifloxacina, 92%; cefalexina, 93%). Para cepas de *Streptococci*, a taxa de cura bacteriológica foi maior com a moxifloxacina (90% vs. 82%). A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos, indicando que a cefalexina é equivalente a esta nova quinolona no tratamento de infecções não complicadas de pele e tecidos moles [13]. Tack e cols. [14] compararam a cefalexina (10 mg/kg/d em 4 doses diárias) com o uma cefalosporina oral de espectro estendido, o Cefdinir, no tratamento de infecções de pele em 394 crianças com idade entre 6 meses e 12 anos.

A duração de ambos os tratamentos foi de 10 dias. As taxas de cura microbiológica e clínica para a cefalexina foram de 97,4% e 93,8%; para o Cefdinir, estes números foram 99,4% e 98,3%. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, indicando que eles são equivalentes em termos de eficácia. A incidência de eventos adversos também foi semelhante nos dois grupos (16% no grupo Cefdinir e 11% no grupo cefalexina).

Infecções do trato urinário: trezentos pacientes portadores de infecção do trato urinário (ITU) foram randomizados para um dos seguintes tratamentos: ampicilina, cefalexina, co-trimoxazol e

trimetoprim, Os pacientes correspondiam a três perfis: 96 tinham ITUs adquiridas na comunidade, 129 tinham ITU assintomática na gravidez e 75 tinham ITUs hospitalares. A análise do número total de tratamentos (n =339) mostrou equivalência entre os quatro regimes para tratamento de ITUs domiciliares (em gestantes e não-gestantes). Para o tratamento das ITUs hospitalares, o co-trimoxadol mostrou-se mais eficaz [15]. A cefalexina foi comparada a com ampicilina no tratamento de ITUs em um estudo duplo-cego randomizado. Observou-se resposta clínica semelhante aos dois tratamentos: após 3 semanas, a urina estava estéril em 21/31 pacientes tratados com cefalexina e em 20/31 tratados com ampicilina. Os resultados bacteriológicos em uma e oito semanas também foram semelhantes nos dois grupos. Nenhuma reação adversa grave foi atribuída à cefalexina [16]. Pedler e cols. [17] compararam a cefalexina com a associação amoxacilina-clavulanato de potássio (AMO/CLV) no tratamento de bacteriúria durante a gestação. Oitenta gestantes foram randomizadas para tratamento um dos dois antibióticos durante 7 dias. Após 2 semanas, a taxa de cura bacteriológica foi de 77% para o grupo AMO/CLV e de 74% no grupo cefalexina. A cura clínica em 2 semanas foi de 82% no grupo AMO/CLV e 85% no grupo cefalexina. Como conclusão, os dois regimes foram igualmente eficazes. A *American Academy of Pediatrics* (Academia Americana de Pediatria) publicou em 2011 as suas diretrizes para diagnóstico e tratamento da ITU em crianças de 2 a 24 meses. Um dos agentes recomendados para tratamento por via oral da ITU nestas faixas etárias é a cefalexina, na dose de 50-100 mg/kg/d, em 4 doses divididas [18].

Infecções ósseas: a cefalexina, assim como outras cefalosporinas, tem elevada penetração no líquido sinovial. Nelson e cols. [19] avaliaram a concentração dos antibióticos ampicilina, cefalexina, cloxacilina, dicloxacilina e penicilina G no líquido sinovial e no plasma após sua administração por VO, e observaram que em todos os casos a concentração na articulação estava acima de 60% do pico plasmático e que havia adequada atividade inibitória contra os patógenos mais comumente encontrados. Um estudo finlandês demonstrou que o tratamento da piorartrite por 10 dias não é inferior ao tratamento convencional por 30 dias. Neste estudo randomizado, 130

crianças foram avaliadas prospectivamente. O protocolo de tratamento incluía 2-4 dias iniciais de antibiótico IV (clindamicina ou uma cefalosporina de 1a geração) seguido de um tratamento por VO até o final dos 10 ou 30 dias, de acordo com a randomização. Os antibióticos usados por VO foram clindamicina, cefalexina (150 mg/kg/d) ou cefadroxil [20]. O regime parenteral-oral com cefalosporinas em infecções articulares e ósseas em pediatria foi avaliado em 75 pacientes. Inicialmente o tratamento era feito com cefamandol ou cefuroxima (por aproximadamente 5 dias), quando era então substituído por uma cefaloporina VO (cefaclor ou cefalexina, esta última na dose de 100 mg/kg/d). Oito pacientes tratados com cefaclor apresentaram atividade bactericida insuficiente, o que não foi observado com a cefalexina. Em conclusão, a terapia antimicrobiana com cefalosporinas por VO pode ser usada para completar o tratamento de infecções esqueléticas em crianças, após um curso inicial por via IV [21]. Em outro estudo, 14 crianças com osteomielite aguda estafilocócica foram tratadas com cefaloridina IM por 28 dias, seguida de cefalexina VO por mais 56 dias (200 mg/kg/d). Observou-se remissão completa do quadro em todos pacientes [22].

Infecções dentárias: 90 pacientes com abscessos alvéolo-dentários foram randomizados em três grupos de intervenção: drenagem cirúrgica + amoxacilina VO; drenagem cirúrgica + cefalexina VO; drenagem cirúrgica isoladamente. Os sinais/sintomas de infecção duraram, em média, 4,47 dias no grupo amoxacilina, 4,67 dias no grupo cefalexina e 6,17 dias no grupo cirurgia sem antibiótico. A maioria das bactérias isoladas eram anaeróbios facultativos Gram-positivos, tendo *Streptococcus viridans* como o principal representante. Dos patógenos isolados, 76,6% eram sensíveis à amoxacilina e 89,2% eram sensíveis à cefalexina [23]. A cefalexina consta na lista de antibióticos recomendados pela American Heart Association para a prevenção de endocardite bacteriana relacionada a procedimentos dentários em portadores de valvopatias. Para adultos, a dose recomendada é 2 g em dose única, 30-60 minutos antes do procedimento. Para crianças, a dose é 50 mg/kg, administradas também 30-60 minutos antes do procedimento [24].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A cefalexina é um antibiótico semissintético do grupo das cefalosporinas para administração oral. É o ácido 7-(D-amino-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico monoidratado. Sua fórmula molecular é $C_{16}H_{17}N_3O_4SH_2O$ e peso molecular de 365,4. Possui o núcleo dos demais antibióticos cefalosporínicos. O composto é um íon dipolar, isto é, a molécula contém agrupamentos ácido e básico. O ponto isoelétrico da cefalexina em água é de aproximadamente 4,5 a 5. A forma cristalina da cefalexina é de monoidrato. É um pó cristalino branco, com sabor amargo. A solubilidade em água é baixa à temperatura ambiente; 1 ou 2 mg/mL podem ser dissolvidos rapidamente; porém, concentrações mais altas são obtidas com dificuldade. As cefalosporinas diferem das penicilinas na estrutura do sistema bicíclico de anéis. A cefalexina tem um radical D-fenilglicílico como substituinte na posição 7-amino e um radical metil na posição 3.

Propriedades farmacodinâmicas:

Testes *in vitro* demonstram que as cefalosporinas são bactericidas porque inibem a síntese da parede celular. A cefalexina mostrou ser ativa tanto *in vitro* como em infecções clínicas contra a maioria dos seguintes microrganismos, conforme relacionado no item INDICAÇÕES.

Aeróbios gram-positivos: *Staphylococcus aureus*, (incluindo cepas produtoras de penicilinase); *Staphylococcus epidermidis* (cepas sensíveis a penicilinas); *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*.

Aeróbios gram-negativos: *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Proteus mirabilis*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella catarrhalis*.

Nota: Os estafilococos meticilino-resistentes e a maioria das cepas de enterococos (*Enterococcus faecalis*) são resistentes às cefalosporinas, incluindo a cefalexina. Não é ativa contra a maioria das cepas de *Enterobacter sp*, *Morganella morganii* e *Proteus vulgaris*. A cefalexina não tem atividade contra as espécies de *Pseudomonas* ou *Acinetobacter calcoaceticus*.

Testes de Sensibilidade - Técnicas de Difusão: Os métodos quantitativos que requerem medidas de diâmetro de halos de inibição fornecem estimativas reproduzíveis da sensibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados, que foi recomendado para uso com discos de papel para testar a sensibilidade dos microrganismos à cefalexina, utiliza discos com 30 µg de cefalotina. A interpretação do método correlaciona os diâmetros dos halos de inibição obtidos com os discos com a concentração inibitória mínima (CIM) para cefalexina. Os relatórios de laboratório, dando resultados do teste de sensibilidade com disco único padrão, com um disco de cefalotina de 30 µg devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do halo (mm)	Interpretação
≥18	(S) Sensível
15 – 17	(I) Intermediário
≤14	(R) Resistente

Um resultado “sensível” significa que o patógeno pode ser inibido pelas concentrações das substâncias antimicrobiana geralmente alcançáveis no sangue. Um resultado “intermediário” indica que o resultado deve ser considerado equivocado, e, se o microrganismo não apresentar sensibilidade a outros fármacos clinicamente alternativos, o teste deve ser então repetido. Esta classificação sugere uma possível indicação clínica nos locais do organismo onde o fármaco se concentra fisiologicamente ou em situações onde altas doses do fármaco podem ser usadas.

Esta classificação também abrange uma zona tampão que previne contra fatores técnicos que possam causar discrepâncias maiores na interpretação. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançáveis da substância antimicrobiana no sangue são insuficientes para serem inibitórias e que outra terapia deverá ser escolhida.

As medidas de CIM ou MCR e das concentrações alcançáveis das substâncias antimicrobianas podem ser úteis para orientar a terapia em algumas infecções (ver **Farmacologia Clínica** -

informações sobre as concentrações alcançáveis nos locais da infecção e outras propriedades farmacocinéticas deste fármaco antimicrobiano).

Os métodos padronizados requerem o uso de microrganismos controlados em laboratório. O disco de cefalotina de 30 µg deve dar os seguintes halos de inibição quando testados com estas cepas de controle para testes de laboratório:

Microrganismo	Diâmetro do halo (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	15-21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	29-37

Técnicas de Diluição: Os métodos quantitativos usados para determinar os valores de CIM fornecem estimativas reproduzíveis da sensibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas.

Um desses métodos padronizados utiliza um método padronizado de diluição (em caldo, ágar, microdiluição) ou equivalente com cefalotina. Os resultados da CIM devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM (µg/mL)	Interpretação
≤8	(S) Sensível
16	(I) Intermediário
≥32	(R) Resistente

A interpretação deve ser como a estabelecida acima para resultados usando métodos de difusão.

Como com os métodos padrões de difusão, os métodos de diluição requerem o uso de microrganismos de controle em laboratório. A cefalotina padrão em pó deve fornecer os seguintes valores de CIM:

Microrganismo	Variação do CIM (µg/mL)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	4-16
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8-32
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,12-0,5

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção:

A cefalexina é um ácido estável, podendo ser administrada sem considerar as refeições. É rapidamente absorvida após administração oral. Após doses de 250 mg, 500 mg e 1 g, níveis sanguíneos máximos médios de aproximadamente 9, 18, e 32 µg/mL, respectivamente, foram obtidos em uma hora. Níveis mensuráveis estavam presentes 6 horas após a administração.

Distribuição: A cefalexina se difunde facilmente para os tecidos, incluindo ossos, articulações e as cavidades pericárdia e pleural. Apenas 10 a 15% de uma dose fica ligado a proteínas plasmáticas.

Biotransformação:

A cefalexina é excretada na urina por filtração glomerular e secreção tubular. Quase toda a dose recuperada na urina é terapeuticamente ativa.

Eliminação:

A eliminação é predominantemente renal. A meia-vida é de aproximadamente 50 min, e isso aumenta com a redução da função renal. Os estudos demonstraram que mais de 90% do fármaco foi excretado inalterado na urina dentro de 8 horas. As concentrações máximas na urina durante este período foram de aproximadamente 1.000 µg, 2.200 µg e 5.000 µg/mL, após doses de 250 mg, 500 mg e 1 g, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cefagel® é contraindicado a pacientes alérgicos à cefalexina, às penicilinas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de ser instituída a terapêutica com Cefagel® deve-se pesquisar cuidadosamente quanto a reações anteriores de hipersensibilidade às cefalosporinas e às penicilinas. Os derivados da cefalosporina devem ser administrados cuidadosamente a pacientes alérgicos à penicilina.

Reações agudas graves de hipersensibilidade podem necessitar de uso de adrenalina ou outras medidas de emergência.

Há alguma evidência clínica e laboratorial de alergenicidade cruzada parcial entre as penicilinas e as cefalosporinas. Foram relatados casos de pacientes que apresentaram reações graves (incluindo anafilaxia) a ambos os fármacos.

Qualquer paciente que tenha demonstrado alguma forma de alergia, particularmente a fármacos, deve receber antibióticos com cautela, não devendo haver exceção com Cefagel®. Foi relatada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos de amplo espectro (incluindo os macrolídeos, penicilinas semissintéticas e cefalosporinas). Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia em associação ao uso de antibióticos.

Essas colites podem variar de gravidade leve a gravíssima. Casos leves de colites pseudomembranosas usualmente respondem somente com a interrupção do tratamento. Em casos de moderado a grave, medidas apropriadas devem ser tomadas.

Gerais - Os pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente para que qualquer reação adversa ou manifestação inusitada de idiossincrasia ao fármaco possa ser detectada. Se ocorrer uma reação alérgica à Cefagel®, o medicamento deverá ser suspenso e o paciente tratado com fármacos apropriados (por ex. adrenalina ou outras aminas pressorais, anti-histamínicos ou corticosteroides).

O uso prolongado de Cefagel® poderá resultar na proliferação de bactérias resistentes. A observação cuidadosa do paciente é essencial, se uma superinfecção ocorrer durante a terapia, deve-se tomar as medidas apropriadas.

Testes de Coombs diretos positivos foram relatados durante o tratamento com antibióticos

cefalosporínicos. Em estudos hematológicos, nas provas de compatibilidade sanguínea para transfusão, quando são realizados testes “minor” de antiglobulina, ou nos testes de Coombs nos recém-nascidos, cujas mães receberam antibióticos cefalosporínicos antes do parto, deverá ser lembrado que um resultado positivo poderá ser atribuído ao fármaco.

Cefagel® deve ser administrada com cuidado na presença de insuficiência renal grave, tal condição requer uma observação clínica cuidadosa, bem como exames de laboratório frequentes, porque a dose segura poderá ser menor do que a usualmente recomendada.

Quando indicada uma intervenção cirúrgica, deverá ser feita junto com a terapia antibiótica.

Poderá ocorrer uma reação falso-positiva para glicose na urina com as soluções de Benedict ou Fehling ou com os comprimidos de Clinitest®, mas não com a Glico-fita® (papel para determinação aproximada de glicosúria).

Como ocorre com outros antibióticos betalactâmicos, a excreção renal de Cefagel® é inibida pela probenecida.

Antibióticos de amplo espectro devem ser prescritos com cuidado a pacientes com história de doença gastrintestinal, particularmente colite.

Categoria de risco na gravidez: B – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As cefalosporinas só são ativas contra micro-organismos em proliferação, não devem ser combinadas com antibióticos bacteriostáticos.

O uso combinado de cefalosporinas e anticoagulantes orais pode prolongar o tempo de protrombina.

A administração concomitante com certos medicamentos tais como aminoglicosídeos, outras cefalosporinas ou furosemida e diuréticos potentes semelhantes, pode aumentar o risco de nefrotoxicidade.

A cefalexina pode reduzir os efeitos de anticoncepcionais orais, por essa razão recomenda-se o uso adicional de métodos contraceptivos alternativos.

Uma interação potencial entre a cefalexina e a metformina pode resultar em acúmulo de metformina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cefagel® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da luz e da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Após preparo, manter em geladeira (entre 2 e 8 °C) por 7 dias.

Características físicas e organolépticas:

Cefagel® 250 mg/5 mL pó para suspensão oral – pó levemente amarelado que, após reconstituição, resultará em uma suspensão homogênea de coloração levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cefagel® é administrado por via oral.

Adultos - As doses para adultos variam de 1 a 4 g diárias, em doses fracionadas. A dose usual para adultos é de 250 mg a cada 6 horas. Para faringites estreptocócicas, infecções da pele e estruturas da pele e cistites não complicadas em pacientes acima de 15 anos de idade, uma dose de 500 mg pode ser administrada a cada 12 horas. O tratamento de cistites deve ser de 7 a 14 dias. Para infecções do trato respiratório causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* uma dose de 500 mg deve ser administrada a cada 6 horas. Para infecções mais graves ou aquelas causadas por microrganismos menos sensíveis poderão ser necessárias doses mais elevadas.

Se doses diárias de Cefagel® acima de 4 g forem necessárias, deve ser considerado o uso de uma cefalosporina parenteral, em doses adequadas.

Exemplos de doses de Cefagel® suspensão oral 250 mg/5 mL para adultos:

- 250 mg corresponde a 5 mL;
- 500 mg corresponde a 10 mL;
- 1 g corresponde a 20 mL.

Idosos: A dosagem é como a de adultos. A dosagem deve ser reduzida caso a função renal fique acentuadamente comprometida.

Crianças - a dose diária recomendada para crianças é de 25 a 50 mg/kg em doses fracionadas.

Para faringites estreptocócicas em pacientes com mais de um ano de idade, infecções do trato urinário leves e não complicadas e infecções da pele e estruturas da pele, a dose diária total poderá ser fracionada e administrada a cada 12 horas.

Exemplos de doses de Cefagel® suspensão oral 250 mg/5 mL, conforme o peso da criança:

Dose de 25 mg/kg/dia:

- A criança com 20 kg de peso deve tomar 2,5 mL, quatro vezes ao dia ou 5,0 mL, duas vezes ao dia.
- A criança com 40 kg de peso deve tomar 5,0 mL, quatro vezes ao dia ou 10,0 mL, duas vezes ao dia.

Dose de 50 mg/kg/dia:

- A criança com 20 kg de peso deve tomar 5,0 mL, quatro vezes ao dia ou 10,0 mL, duas vezes ao dia.

- A criança com 40 kg de peso deve tomar 10,0 mL, quatro vezes ao dia ou 20,0 mL, duas vezes ao dia.

Pacientes com comprometimento de função renal, reduza a dosagem caso a função renal fique acentuadamente comprometida.

Nas infecções graves, a dose pode ser dobrada.

No tratamento da otite média, os estudos clínicos demonstraram que são necessárias doses de 75 a 100 mg/kg/dia em 4 doses divididas.

No tratamento de infecções causadas por estreptococos beta-hemolíticos, a dose deverá ser administrada por 10 dias, no mínimo.

Recomendações para preparar Cefagel® - Coloque água (temperatura ambiente) até a marca indicada no rótulo e agite levemente o frasco; se necessário complete novamente com água até a marca; tampe e agite bem o frasco.

Agite bem o frasco de Cefagel® suspensão oral todas as vezes que utilizar o produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram observadas as seguintes reações adversas, das comuns para as muitas raras com o uso do Cefagel®:

muito comuns ($\geq 1/10$)

comuns ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

incomuns ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)

raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)

muito raros ($<1/10.000$)

desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Infecções e infestações

Raros: Vaginite

Desconhecidos: Candidíase vaginal

Distúrbios sanguíneos e de sistema linfático

Incomuns: Eosinofilia

Raros: Neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica

Distúrbios do sistema imune

Raros: Reação anafilática

Distúrbios psiquiátricos

Desconhecidos: Alucinações, agitação, confusão

Distúrbios do sistema nervoso

Raros: Cefaleia, tontura

Distúrbios gastrointestinais

Comuns: Diarreia, náusea

Raros: Dor abdominal, vômito, dispepsia, colite pseudomembranosa

Distúrbios hepatobiliares

Raros: Hepatite, icterícia colestática

Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo

Incomuns: Exantema, urticária, prurido

Raros: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, prurido genital e anal

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo

Desconhecidos: Artralgia, artrite

Distúrbios renais e urinários

Raros: Nefrite intersticial reversível

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários

Raros: Secreção vaginal

Distúrbios gerais e afecções em local de administração

Muito raros: Fadiga

Investigações

Incomuns: Aumento em AST e ALT (reversível)

Desconhecidos: Teste de Coombs direto positivo. Reação falso-positiva a glicose na urina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas - Os sintomas de uma superdose oral podem incluir náusea, vômito, dor epigástrica, diarreia e hematúria. Se outros sintomas surgirem, é provável que sejam secundários à doença concomitante a uma reação alérgica ou aos efeitos tóxicos de outra medicação.

Tratamento - Ao tratar uma superdose, considerar a possibilidade de superdose de múltiplos fármacos, interação entre fármacos e cinética inusitada do fármaco no paciente.

Não será necessária a descontaminação gastrintestinal, a menos que tenha sido ingerida uma dose 5 a 10 vezes a dose normal.

Proteger a passagem de ar para o paciente e manter ventilação e perfusão.

Monitorar e mantermeticulosamente dentro de limites aceitáveis os sinais vitais do paciente, os gases do sangue, eletrólitos séricos, etc. A absorção de fármacos pelo trato gastrintestinal pode ser diminuída administrando-se carvão ativado, que em muitos casos é mais eficaz do que a êmese, ou a lavagem; considerar o carvão ativado, ao invés de esvaziamento gástrico. Doses repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de alguns fármacos que foram absorvidos. Proteger a passagem de ar para o paciente quando empregar o esvaziamento gástrico ou carvão ativado.

Diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão com carvão ativado não foram estabelecidos como métodos benéficos nos casos de superdose com Cefagel®; contudo, seria muito pouco provável que um desses procedimentos pudesse ser indicado.

A DL50 oral da cefalexina em ratos é de 5.000 mg/kg.

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bockmeyer M, Riebenfeld D, Clasen B: **Controlled study of brodimoprim and cephalexin in the treatment of patients with acute sinusitis in general practice.** *Clin Ther* 1994, **16**:653-661.
2. Schaefer SD, Ronis ML: **Cephalexin in the treatment of acute and chronic maxillary sinusitis.** *South MedJ* 1985, **78**:45-47.
3. Stillerman M, Isenberg HD, Moody M: **Streptococcal pharyngitis therapy. Comparison of cephalexin, phenoxyethyl penicillin, and ampicillin.** *Am J Dis Child* 1972, **123**:457-461.
4. Disney FA, Dillon H, Blumer JL, Dudding BA, McLinn SE, Nelson DB, Selbst SM: **Cephalexin and penicillin in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal throat infections.** *Am J Dis Child* 1992, **146**:1324-1327.
5. Windorfer A, Trujillo H, Bauer P: **Comparison of twice-daily cefadroxil with four-times-daily cephalexin in paediatric respiratory infections.** *J Antimicrob Chemother* 1982, **10 Suppl B**:93-98.
6. Curtin CD, Casey JR, Murray PC, Cleary CT, Hoeger WJ, Marsocci SM, Murphy ML, Francis AB, Pichichero ME: **Efficacy of cephalexin two vs. three times daily vs. cefadroxil once daily for streptococcal tonsillopharyngitis.** *Clin Pediatr (Phila)* 2003, **42**:519-526.
7. Blaser MJ, Klaus BD, Jacobson JA, Kasworm E, LaForce FM: **Comparison of cefadroxil and cephalexin in the treatment of community-acquired pneumonia.** *Antimicrob Agents Chemother* 1983, **24**:163-167.

8. Weingarten C: **Randomized, comparative study of oral cefadroxil and cephalexin in lower respiratory infections in adults.** *J Antimicrob Chemother* 1982, **10 Suppl B**:109-113.
9. Cooke DM, Garrett RT: **A double-blind comparison of cephalexin and ampicillin in the treatment of bronchitis.** *J Antimicrob Chemother* 1975, **1**:99-103.
10. Mullinger BM, Foord RD: **Cephalexin and oxytetracycline compared by double-blind trial in the treatment of bronchitis in general practice.** *Curr Med Res Opin* 1974, **2**:356-365.
11. Chen AE, Carroll KC, Diener-West M, Ross T, Ordun J, Goldstein MA, Kulkarni G, Cantey JB, Siberry GK: **Randomized controlled trial of cephalexin versus clindamycin for uncomplicated pediatric skin infections.** *Pediatrics* 2011, **127**:e573-580.
12. Powers RD, Schwartz R, Snow RM, Yarbrough DR, 3rd: **Ofloxacin versus cephalexin in the treatment of skin, skin structure, and soft-tissue infections in adults.** *Clin Ther* 1991, **13**:727-736.
13. Parish LC, Routh HB, Miskin B, Fidelholtz J, Werschler P, Heyd A, Haverstock D, Church D: **Moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of uncomplicated skin infections.** *Int J Clin Pract* 2000, **54**:497-503.
14. Tack KJ, Keyserling CH, McCarty J, Hedrick JA: **Study of use of cefdinir versus cephalexin for treatment of skin infections in pediatric patients. The Cefdinir Pediatric Skin Infection Study Group.** *Antimicrob Agents Chemother* 1997, **41**:739-742.
15. Brumfitt W, Pursell R: **Double-blind trial to compare ampicillin, cephalexin, co-trimoxazole, and trimethoprim in treatment of urinary infection.** *Br Med J* 1972, **2**:673-676.
16. Davies JA, Strangeways JE, Mitchell RG, Beilin LJ, Ledingham JG, Holt JM: **Comparative double-blind trial of cephalexin and ampicillin in treatment of urinary infections.** *Br Med J* 1971, **3**:215-217.
17. Pedler SJ, Bint AJ: **Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy.** *Antimicrob Agents Chemother* 1985, **27**:508-510.

18. Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB: **Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months.** *Pediatrics* 2011, **128**:595-610.
19. Nelson JD, Howard JB, Shelton S: **Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children.**
- I. Antibiotic concentrations in suppurative synovial fluid.** *J Pediatr* 1978, **92**:131-134.
20. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, Kallio MJ, Osteomyelitis-Septic Arthritis Study G: **Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis.** *Clin Infect Dis* 2009, **48**:1201-1210.
21. Nelson JD, Bucholz RW, Kusmiesz H, Shelton S: **Benefits and risks of sequential parenteral—oral cephalosporin therapy for suppurative bone and joint infections.** *J Pediatr Orthop* 1982, **2**:255-262.
22. Walker SH: **Staphylococcal osteomyelitis in children. Success with cephaloridine-cephalexin therapy.** *Clin Pediatr (Phila)* 1973, **12**:98-100.
23. Matijevic S, Lazic Z, Kuljic-Kapulica N, Nonkovic Z: **Empirical antimicrobial therapy of acute dentoalveolar abscess.** *Vojnosanit Pregl* 2009, **66**:544-550.
24. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, et al: **Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group.** *J Am Dent Assoc* 2008, **139 Suppl**:3S-24S.

DIZERES LEGAIS

Fabricado e embalado por:

Nortis Farmacêutica Ltda.

Rua João Guilherme, nº 500 – Parque Industrial Nalin
Londrina – PR – CEP 86042-290

Registrado por:

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 – km 30 – nº 1009 – São Jerônimo - RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Data fabricação, lote e validade: vide embalagem

Reg. M.S. nº 1.1819.0058

Farm. Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica

Só pode ser vendido com retenção de receita.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/10/2014.

SAC 0800 600 0660



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Apresentações Relacionadas
0009053/14-1	10457-SIMILAR – Inclusão inicial de texto de bula – RDC60/12	07/01/2014	N/A	Dizeres Legais de acordo com a bula do medicamento de Referência Keflaxina.	pó para suspensão oral 50 mg/mL
-	SIMILAR-Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	09/12/2014	N/A	Alteração dos itens: “3. Características farmacológicas. 4. Contraindicações. 6. Interações medicamentosas. 8. Posologia e modo de usar. 2. Resultados de eficácia e 9. Reações adversas” de acordo com o referência Keflaxina.	Pó para suspensão oral 50 mg/mL