



UNIFEPIM®
(cloridrato de cefepima)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

pó para solução injetável

1g e 2g

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Pó para solução injetável 1,0 g: embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola de diluente de 3 mL.

Pó para solução injetável 2,0 g: embalagem contendo 1 frasco-ampola.

VIA ENDOVENOSA/INTRAMUSCULAR (EV/IM)**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES****COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola contém:

cefepima 1,0 g*

*Na forma de cloridrato de cefepima

Excipiente: arginina

Cada ampola de diluente contém:

água para injetáveis 3 mL

Cada frasco-ampola de 2,0g contém:

cefepima..... 2,0 g*

*Na forma de cloridrato de cefepima

Excipiente: arginina

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Adultos**

UNIFEPIM é indicado no tratamento, em adultos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefepima:

- infecções do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia^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 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 (ver item “2. Resultados de eficácia”).

UNIFEPIM também está indicado para a profilaxia cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia de cólon e reto (ver “Profilaxia cirúrgica” no item “2. Resultados de eficácia”).

Pediatria

UNIFEPIM é indicado no tratamento, em pacientes pediátricos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis 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 (ver item “2. Resultados de eficácia”);
- meningite bacteriana^{XI}.

Devem ser realizados testes de cultura e sensibilidade quando apropriados para se determinar a sensibilidade do patógeno à cefepima. A terapia empírica com UNIFEPIM pode ser instituída antes de se conhecer os resultados dos testes de sensibilidade; entretanto, a antibioticoterapia deverá ser ajustada de acordo com os resultados, assim que estiverem disponíveis.

Devido ao seu amplo espectro de atividade bactericida contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, UNIFEPIM pode ser usado como monoterapia antes da identificação do(s) patógeno(s). Em pacientes sob risco de infecções mistas de aeróbios-anaeróbios, particularmente se bactérias não sensíveis à cefepima estiverem presentes (ver “Microbiologia” no item “3. Características farmacológicas”), terapia inicial concomitante com um agente antianaeróbio é recomendada antes que o patógeno seja conhecido. Uma vez que estes resultados estiverem disponíveis, a terapia concomitante com UNIFEPIM e outros agentes anti-infecciosos pode ou não ser necessária, dependendo da sensibilidade do micro-organismo.

^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, EV) à monoterapia com ceftazidima (dose de 2 g a cada 8 horas, EV). 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 (células/ μ L)	20,0 (faixa 0-500)	20,0 (faixa 0-500)
Duração média da neutropenia (dias)	6,0 (faixa 0-39)	6,0 (faixa 0-32)
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

Resultados medidos	% Resposta	
	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
Sobrevida, 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 colo-retal, nos quais uma administração pré-cirúrgica EV de uma dose única de 2 g de cloridrato de cefepima seguida de uma dose única EV de 500 mg de metronidazol (N=307) foi comparada com uma dose única EV 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. (ver item “8. Posologia e modo de usar”)

Referências Bibliográficas

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 Clinical/Statistical Review of NDA 50. 679/SE1-002. pp 143-147. May 16, 1997, BMS Document Control No. 910063575.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

UNIFEPIM (cloridrato de cefepima) pó para solução injetável é um antibiótico cefalosporínico de amplo espectro para administração intramuscular (IM) ou endovenosa (EV).

UNIFEPIM 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 endovenosas únicas de 30 minutos ou injeções intramusculares com 500 mg, 1g e 2g estão resumidas na Tabela 3.

TABELA 3						
Concentrações plasmáticas médias de cefepima (µg/mL) em pacientes adultos sadios do sexo masculino						
Dose de cefepima	0,5h	1h	2h	4h	8h	12h
500 mg EV	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g EV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g EV	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	16,0	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 (µg/mL) e tecidos (µg/g) em pacientes adultos sadios do sexo masculino			
Tecido ou fluido	Dose EV	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 EV 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 (ver item “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 UNIFEPIM 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 EV 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 (ver item “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 EV ou injeção IM; doses múltiplas foram administradas a cada 8 ou 12 horas durante pelo menos 48 horas.

Após dose única EV, 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 2,0 mL/min/kg.

Após múltiplas doses EV, 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 µg /mL foi obtida depois de 0,75 hora. A média da concentração mínima, após injeção IM em estado de equilíbrio foi de 6,0 µg/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 (µg/mL)	Concentração no LCR (µg/mL)	Índice LCR/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* Pacientes com idades entre 3,1 meses a 12 anos, com média de idade (DP) de 2,6 (3,0) anos. Pacientes com suspeita de infecção no Sistema Nervoso Central (SNC) foram tratados com cefepima, 50 mg/kg, administrada por infusão EV 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 UNIFEPIM 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 em 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 betalactamas e tem baixa afinidade por betalactamas 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 micro-organismos:

Gram-positivos aeróbios:

Staphylococcus aureus (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase)
Staphylococcus epidermidis (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase)
 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 µg/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 beta-lactamase)
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 beta-lactamase)
Neisseria gonorrhoeae (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase)
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*)
Veillonella sp.

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 sensibilidade

Técnicas de difusão

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

Micro-organismo	Diâmetro do halo (mm)		
	Suscetível (S)	Intermediário (I)	Resistente (R)
<i>Micro-organismos que não sejam <i>Haemophilus</i> sp.* e <i>S. pneumoniae</i>.*</i>	≥18	15-17	≤ 14
<i>Haemophilus</i> sp.*	≥26	~*	~*

* NOTA: isolados destas espécies devem ser testados quanto à sensibilidade 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 µg de oxacilina; isolados com halos de oxacilina ≥ 20 mm podem ser considerados sensíveis à cefepima.

“Sensível” indica que o patógeno é, provavelmente, inibido por concentrações plasmáticas que são geralmente alcançadas.

“Intermediário” indica que o organismo é sensível quando altas doses são usadas ou quando a infecção está confinada a tecidos e fluidos (p. ex.: fluido intersticial e urina), nos quais altos níveis de antibióticos são atingidos.

“Resistente” indica que é improvável que a concentração alcançável de antibiótico seja inibitória e outra terapia deve ser instituída.

A sensibilidade dos micro-organismos deve ser avaliada com discos de cefepima, porque esta tem se mostrado ativa *in vitro* contra certas cepas resistentes a outros discos de beta-lactamase. O disco de cefepima não deve ser utilizado para avaliar a sensibilidade frente a outras cefalosporinas. Procedimentos padronizados de controle de qualidade preconizam o uso de cepas controle.

Técnicas de diluição

Usando-se métodos padronizados de diluição ou equivalentes (ex.: E-test[®]), os valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) obtidos devem ser interpretados de acordo com o seguinte critério:

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

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

UNIFEPIM 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 beta-lactâmicos.

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 UNIFEPIM 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 sensibilidade dos agentes patogênicos (ver "Farmacocinética" no item "3. Características farmacológicas" e item "8. Posologia e modo de usar").

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 (ver item "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 UNIFEPIM, 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 UNIFEPIM pode resultar em supercrescimento de organismos não sensíveis. Na ocorrência de superinfecção durante a terapia, devem ser tomadas medidas apropriadas.

Diarréia associada a *Clostridium difficile* (DACP) foi descrita com o uso de praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo cloridrato de cefepima, e pode variar quanto ao grau de gravidade, desde diarréia leve até colite fatal. DACD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentem diarréia 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 com potencial nefrotóxico, como aminoglicosídeos e diuréticos potentes, forem administrados concomitante ao UNIFEPIM.

Antes que a terapia com UNIFEPIM 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 beta-lactâmicos que pode ocorrer em até de 10% dos pacientes com histórico de alergia a penicilina. Se uma reação alérgica ao UNIFEPIM 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 endovenosos, anti-histamínicos endovenosos, 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. (ver item "5. Advertências e precauções", item "9. Reações adversas" e item "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 previditivos 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 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 (ver item “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 (ver item “5. Advertências e precauções” e item “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 (ver item “5. Advertências e precauções” e item “9. Reações adversas”).

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 UNIFEPIM, 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

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° a 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Após preparo, manter UNIFEPIM por período, conforme descrito em “Diluição antes da administração e estabilidade da solução” no item “8. Posologia e modo de usar”.

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.

Aspecto físico (pó para solução injetável): pó branco a amarelo claro, higroscópico.

Aspecto físico (solução diluente): líquido límpido, incolor e inodoro.

Aspecto físico (solução reconstituída – após preparo): solução límpida, levemente amarelada, isenta da partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

UNIFEPIM pode ser administrado por via intramuscular ou endovenosa.

Preparação das soluções e administração

UNIFEPIM pó para solução injetável deve ser reconstituído 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 UNIFEPIM			
Dose única para administração (frasco-ampola) endovenosa/ intramuscular	Volume de diluente a ser adicionado (mL)	Volume final aproximado no medicamento preparado (mL)	Concentração final aproximada de cefepima no medicamento preparado (mg/mL)
Endovenosa 1g 2g	10	11,4	90
	10	12,8	160
Intramuscular 1g	3	4,4	230

Administração endovenosa (EV)

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

Para a administração EV **direta**, reconstituir UNIFEPIM com água estéril para injeção, solução injetável de glicose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, utilizando-se os volumes de diluente descritos na Tabela 6. A solução resultante deve ser injetada diretamente na veia por período de três a cinco minutos ou injetada no tubo do equipo de administração, enquanto o paciente estiver recebendo líquido endovenoso compatível (ver “Compatibilidade” neste item).

Para **infusão EV**, reconstituir a dose de 1 g ou 2 g como descrito anteriormente para administração EV direta e adicionar a quantidade apropriada da solução resultante em um recipiente adequado com um dos líquidos endovenosos compatíveis (ver “Compatibilidade” neste item). A solução resultante deve ser administrada por um período de aproximadamente 30 minutos.

Administração intramuscular (IM)

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

Diluição antes da administração e estabilidade da solução

• Administração endovenosa

UNIFEPIM é compatível em concentrações entre 1 e 40 mg/mL com os seguintes líquidos para infusão EV: solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, solução injetável de glicose a 5% ou 10%, injeção de lactato de sódio M/6, solução injetável de glicose a 5% e solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, solução injetável de Ringer Lactato e solução injetável de glicose a 5%. Estas soluções são estáveis por 24 horas à temperatura ambiente controlada (20° – 25°C) ou por 7 dias sob refrigeração (entre 2° e 8°C).

Informações sobre a estabilidade e compatibilidade de UNIFEPIM em associações estão resumidas na Tabela 7:

TABELA 7
Estabilidade da cefepima em associações

Concentração de UNIFEPIM	Droga associada e concentração	Solução para Infusão EV	Tempo de Estabilidade	
			Temperatura ambiente (20° a 25°C) e iluminação	Refrigeração
40 mg/mL	amicacina 6 mg/mL	SF ou SG5%	24 horas	7 dias
40 mg/mL	ampicilina 1 mg/mL	SG5%	8 horas	8 horas
40 mg/mL	ampicilina 10 mg/mL	SG5%	2 horas	8 horas
40 mg/mL	ampicilina 1 mg/mL	SF	24 horas	48 horas
40 mg/mL	ampicilina 10 mg/mL	SF	8 horas	48 horas
4 mg/mL	ampicilina 40mg/mL	SF	8 horas	8 horas
4-40 mg/mL	clindamicina 0,25-6 mg/mL	SF ou SG5%	24 horas	7 dias
4 mg/mL	heparina 10-50 unidades/mL	SF ou SG5%	24 horas	7 dias
4 mg/mL	cloreto de potássio 10-40 mEq/L	SF ou SG5%	24 horas	7 dias
4 mg/mL	teofilina 0,8 mg/mL	SG5%	24 horas	7 dias
1-4 mg/mL	N/A	Solução para nutrição parenteral ^a	8 horas	3 dias
0,125-0,25 mg/mL	N/A	Solução para diálise peritoneal ^b	24 horas à temp. ambiente e iluminação	7 dias

^a = Aminosina® II 4,25% em glicose 25% com eletrólitos e cálcio.

^b = Inpersol® com 4,25% de glicose.

SF = Solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% para injeção.

SG5% = Solução injetável de glicose a 5%

N/A = não aplicável

• Administração intramuscular

UNIFEPIM reconstituído para uso intramuscular conforme descrito na Tabela 6 é compatível e estável por 24 horas à temperatura ambiente controlada (20° a 25°C) ou por 7 dias sob refrigeração (2° a 8°C) quando são usados os seguintes diluentes: água estéril para injeção, solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, solução injetável de glicose a 5%, água bacteriostática para injeção com parabenos ou álcool benzílico, ou cloridrato de lidocaína a 0,5% ou 1,0%.

NOTA: os medicamentos de uso parenteral devem ser visualmente inspecionados antes da administração com relação a materiais estranhos, e não devem ser utilizados se estes estiverem presentes.

Como ocorre com outras cefalosporinas, a cor de UNIFEPIM pó para solução injetável e da solução reconstituída pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.

Compatibilidade

As soluções de UNIFEPIM, assim como a maioria dos antibióticos beta-lactâmicos, 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 UNIFEPIM seja indicada, cada um desses antibióticos poderá ser administrado separadamente.

Posologia

UNIFEPIM pode ser administrado por via endovenosa 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 UNIFEPIM em adultos e pacientes pediátricos com peso corpóreo superior a 40 kg com função renal normal é apresentado na Tabela 8.

TABELA 8 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 EV ou IM	A cada 12 horas
Outras infecções leves a moderadas, diferentes das infecções do trato urinário	1 g EV ou IM	A cada 12 horas
Infecções graves	2 g EV	A cada 12 horas
Infecções muito graves ou com risco de morte	2 g EV	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 de 2 g EV de UNIFEPIM (infusão com duração de 30 minutos - ver item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” e item “8. Posologia e modo de usar”) iniciando 60 min antes da incisão cirúrgica inicial. Uma dose única de 500 mg EV de metronidazol deve ser administrada imediatamente após o término da infusão de UNIFEPIM. O metronidazol deve ser preparado e administrado de acordo com a bula oficial do produto. Devido à incompatibilidade, UNIFEPIM e metronidazol não devem ser misturados no mesmo recipiente (ver item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” e “Compatibilidade” neste item); recomenda-se enxaguar o equipo de administração endovenosa 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 UNIFEPIM 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 UNIFEPIM 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 UNIFEPIM nestes pacientes deverá ser cuidadosamente monitorada.

Para pacientes pediátricos com peso corpóreo acima de 40 kg, aplicam-se as doses recomendadas para adultos (ver “Tabela 8” em “Adultos e pacientes pediátricos com peso corpóreo superior a 40 kg” no subitem “Posologia” neste item). 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 9.

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 9 Esquema de doses de manutenção recomendada em pacientes adultos com disfunção renal*	
Clearance de creatinina	Dose de manutenção recomendada

(mL/min)	(Dose usual, sem ajuste necessário)			
>50	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 (ver item “3. Características farmacológicas”), o ajuste das doses de UNIFEPIM deve ser considerado nesta população.

Como recomendado anteriormente na Tabela 9, 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:

$$\text{clearance de creatinina (mL/min/1,73m}^2) = \left(\frac{0,55 \times \text{altura (centímetro s)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}} \right)$$

ou

$$\text{clearance de creatinina (mL/min/1,73m}^2) = \left(\frac{0,52 \times \text{altura (centímetro s)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}} \right) - 3,6$$

Disfunção hepática

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

Para segurança e eficácia desta apresentação, UNIFEPIM injetável não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via endovenosa 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 gastrintestinais 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 EV 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);
- sistema nervoso central: cefaleia;
- outros: febre, vaginite, eritema.

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 EV (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 UNIFEPIM 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 uréico 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 (ver “Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco” no item “5. Advertências e precauções”).

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

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

10. SUPERDOSE

Superdose accidental ocorreu quando grandes doses foram administradas a pacientes com insuficiência renal (ver item “8. Posologia e modo de usar” e item “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 sobre como proceder.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Registro MS – 1.0497.1258

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenicas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Rua José Pedro de Souza, 105
Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
10/06/2014	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	-FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO -COMPOSIÇÃO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	pó para solução injetável 1g e 2g
08/04/2014	0263929/14-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	pó para solução injetável 1g
17/03/2014	0192193/14-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP VPS	pó para solução injetável 1g