

CLAFORDIL[®]

Blau Farmacêutica S.A.

Pó Injetável

1000 mg

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

Clafordil®
cefotaxima sódica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÕES**

Pó injetável. Embalagens contendo 20 frascos-ampola de 1000 mg acompanhados com 20 ampolas de diluente de 5 mL.
Embalagens contendo 20, 50 ou 100 frascos-ampola de 1000 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

cefotaxima sódica (equivalente a 1000 mg de cefotaxima base).....1048,3 mg

Cada ampola de diluente contém:

água para injetáveis.....5 mL

D) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

No tratamento de infecções por microrganismos sensíveis à cefotaxima sódica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de cefotaxima sódica está comprovada nos estudos: "A reappraisal of its Antibacterial Activity and pharmacokinetic properties, and a review of its therapeutic efficacy when administered twice daily for the treatment of mild moderate in infections. Drugs" (Brogden, R. N. 1997); "Safety profile and efficacy of cefotaxime for the treatment of hospitalized children. Clinical infections diseases." (Jacobs, R. F. 1992); "Efficacy of a low dose of cefotaxime in serious chest infections. Clinical investigations in critical care." (Cade, J. F. 1992); "Efficacy and safety of cefotaxime in the management of pediatric infections." (Jacobs, R. F.1991).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

Cefotaxima sódica é um antibiótico cefalosporínico 2-aminotiazolil de terceira geração para uso parenteral. A atividade bactericida da cefotaxima sódica resulta da inibição da síntese da parede celular. Cefotaxima sódica tem atividade in vitro contra uma grande gama de organismos Gram-positivos e Gram-negativos.

Cefotaxima sódica tem um alto grau de estabilidade na presença de beta-lactamases, tanto penicilinases como cefalosporinases, de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Cefotaxima sódica mostrou ser um potente inibidor de beta-lactamases produzidas por algumas bactérias Gram-negativas. De modo geral, é ativo tanto "in vitro" quanto em infecções clínicas contra os seguintes microrganismos:

Cepas normalmente sensíveis:

- *Aeromonas hydrophila* - *Bacillus subtilis* - *Bordetella pertussis* - *Borrelia burgdorferi* - *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* - *Citrobacter diversus** - *Citrobacter freundii** - *Clostridium perfringens* - *Corynebacterium diphtheriae* - *Escherichia coli* - *Enterobacter spp** - *Erysipelothrix insidiosa* - *Eubacterium* - *Haemophilus penicillinase* produtoras de cepas incluindo ampi-R - *Klebsiella pneumoniae* - *Klebsiella oxytoca* - *Methi-S-Staphylococcus* incluindo penicilinases e não-penicilinases produtoras de cepas - *Morganella morganii* - *Neisseria gonorrhoeae penicillinase* e não penicillinase produtoras de cepas - *Neisseria meningitidis* - *Propionibacterium* - *Proteus mirabilis*, vulgares - *Providencia* - *Streptococcus pneumoniae* - *Salmonella* - *Serratia spp** - *Shigella* - *Streptococcus spp* - *Veillonella* - *Yersinia**.

Cepas resistentes:

- *Acinetobacter baumannii* - *Bacteroides fragilis* - *Clostridium difficile* - *Enterococcus*.

Anaerobios Gram-negativos:

- *Listeria monocytogenes* - *Methi-R staphylococcus* - *Pseudomonas aeruginosa* - *Pseudomonas cepacia* - *Stenotrophomonas maltophilia*.

*a sensibilidade à cefotaxima depende da epidemiologia e dos níveis de resistência encontrados no país.

Clafordil® é usado no tratamento de infecções devido a organismos susceptíveis, inclusive as do trato respiratório, otorrinolaringológicas, renais, do trato urinário, da pele, do tecido mole, ósseas, das articulações, dos órgãos genitais e da região intra-abdominal (incluindo peritonite). Também é indicado nos casos de gonorreia, endocardite, meningite (exceto causada por *Listeria*) e outras infecções do SNC, septicemia, na profilaxia pré-operatória (cirurgias gastrointestinal, genitourinária, obstétricas e ginecológicas) de infecções pós-cirúrgicas e de infecções em pacientes com baixa resistência.

Após a administração intravenosa de 1g, durante 5 minutos, a concentração plasmática é de 100 µg/mL após 5 minutos. A mesma dose de 1g administrada por via intramuscular fornece a concentração plasmática máxima de 20 a 30 µg/mL após 1/2 hora.

Propriedades farmacocinéticas
Farmacocinética em adultos

	Adultos saudáveis I.V. (5 min)	Adultos saudáveis I.M.
1. Dose	1 g	1 g
2. Biodisponibilidade da absorção (%)	100	90 - 95
3. Parâmetros cinéticos		
T _{máx} (h)		0,5
C _{máx} (ug/mL)	100	20 - 30
Meia-vida terminal (h)	0,9 - 1,1	1,3
Volume de distribuição (L/Kg)	0,30	
Ligação a proteínas		
- Tipo	Albumina	
- %	25 - 40	
4. Metabolismo		
Hepático	+	
Renal		
Outros tecidos		
%		
- Produto		
- Metabólitos		
M1	Desacetil CTX*	
M2	Forma lactamina	
M3	Forma lactamina	
5. Excreção		
Urina	90% CTX: 50% Desacetil CTX: 15-25% M2 + M3: 15 - 30%	
Fezes %	10%	

* A meia-vida da desacetilcefotaxima em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 2 h. Sua atividade antibacteriana é sinérgica com a cefotaxima.

A meia-vida de eliminação aparente é de 1 hora (por via IV) a 1 – 1,5 horas (por via IM). O volume de distribuição aparente é 0,3 L/kg. A cefotaxima se liga às proteínas plasmáticas em 25 a 40%, principalmente à albumina. Cerca de 90% da dose administrada é eliminada por via renal, 50% como cefotaxima inalterada e cerca de 20% como desacetilcefotaxima.

Em pacientes idosos, acima de 80 anos de idade, a meia-vida de cefotaxima aumenta moderadamente a cerca de 2,5 horas. O volume de distribuição é inalterado comparado com voluntários saudáveis jovens.

Em pacientes adultos com insuficiência renal, o volume de distribuição é virtualmente inalterado, a meia-vida não excede 2,5 horas, mesmo em insuficiência renal em estágio final.

Em crianças, os níveis plasmáticos e volume de distribuição da cefotaxima são similares àqueles observados em adultos recebendo a mesma dose em mg/kg. A meia-vida variou de 0,75 a 1,5 horas.

Em neonatos e prematuros, o volume de distribuição é similar àquele das crianças. A meia-vida média variou de 1,4 a 6,4 horas.

Em experimentos com animais, a toxicidade aguda da cefotaxima é baixa com valores de DL50 de aproximadamente 10 g/kg após administração intravenosa em camundongos e ratos. A toxicidade foi ainda mais baixa, nestas espécies, quando a cefotaxima foi administrada por via intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular. Em cães, a DL50 foi maior que 1,5 g/kg.

Os estudos de toxicidade subaguda foram realizados em ratos e cães utilizando doses de até 300 mg/kg/dia subcutâneas em ratos durante 13 semanas e 1500 mg/kg/dia intravenosas em cães. Estudos de toxicidade crônica de 6 meses de duração utilizando doses de até 250 mg/kg/dia subcutânea em ratos e 250 mg/kg/dia intramuscular em cães. A toxicidade observada nestes estudos foi mínima com dilatação do ceco do rato e evidência de leve toxicidade renal com altas doses. Estes resultados delineiam a baixa toxicidade de cefotaxima.

Estudos de toxicidade reprodutiva em camundongos, ratos e coelhos não revelaram efeitos no desenvolvimento ou efeitos teratogênicos. Não foram observadas alterações no desenvolvimento perinatal ou pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clafordil® é contraindicado em casos de hipersensibilidade à cefalosporinas e às penicilinas. Clafordil® é contraindicado à pacientes com história de hipersensibilidade a cefotaxima e/ou a qualquer componente da fórmula. Em caso de dúvida, é essencial que o médico esteja presente durante a primeira administração, para tratar qualquer possível reação anafilática.

Para formas farmacêuticas contendo lidocaína como diluente:

-Histórico conhecido de hipersensibilidade a lidocaína ou outros anestésicos locais do tipo amida; obstrução cardíaca não ritmada; insuficiência cardíaca grave; administração por via intravenosa; crianças com idade abaixo de 30 meses.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na prescrição de cefalosporinas é necessária uma anamnese preliminar com relação à diátese alérgica e particularmente com relação à hipersensibilidade aos antibióticos beta-lactâmicos. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser interrompido.

Diarreia, particularmente grave ou persistente, ocorrendo durante o tratamento ou nas semanas iniciais após o tratamento com vários, mas especialmente com antibióticos de amplo espectro, pode ser sintomática de doença associada a *Clostridium difficile*, na sua forma mais severa, a colite pseudomembranosa. Este diagnóstico raro, mas de condição possivelmente fatal, é confirmado por endoscopia e/ou histologia. O diagnóstico mais eficaz para a doença associada ao *Clostridium difficile* é a investigação do patógeno e suas citotoxinas nas fezes.

Na suspeita de diagnóstico de colite pseudomembranosa, a cefotaxima deve ser interrompida imediatamente e a terapia com um antibiótico apropriado e específico deve ser iniciada sem demora (exemplo: vancomicina ou metronidazol). A doença associada ao *Clostridium difficile* pode ser favorecida pela estase fecal. Drogas que inibam a motilidade intestinal não devem ser então administradas. Igualmente a outros antibióticos, o uso prolongado de Clafordil® pode resultar em crescimento excessivo de organismos não-susceptíveis. É essencial avaliação repetida da condição do paciente. Se ocorrer superinfecção durante a terapia, medidas apropriadas devem ser tomadas.

Alterações do sangue

Leucopenia, neutropenia e, muito raramente, insuficiência da medula óssea, pancitopenia, ou agranulocitose pode se desenvolver durante o tratamento com cefotaxima (vide item **Reações Adversas**).

Para tratamentos com duração superior a dez dias, deve ser realizada uma monitoração sanguínea e a descontinuação do tratamento deve ser considerada nos casos de resultados anormais.

Precauções

A função renal deve ser monitorada em pacientes tratados concomitantemente com aminoglicosídeos.

Para tratamentos com duração superior a dez dias, deve ser realizada uma monitoração dos elementos sanguíneos; caso ocorra neutropenia, o uso de Clafordil® deve ser interrompido.

Gravidez e lactação

Cefotaxima sódica atravessa a barreira placentária. Embora experimentos em animais não tenham revelado nenhuma má-formação ou efeito tóxico em fetos, Clafordil® não deve ser utilizado durante a gravidez, pois a segurança da cefotaxima não foi estabelecida na gravidez humana.

Como cefotaxima é excretada no leite, mães que estejam amamentando devem interromper o tratamento com Clafordil®.

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Populações especiais

Em pacientes idosos, acima de 80 anos de idade, a meia-vida de cefotaxima aumenta moderadamente a cerca de 2,5 horas. O volume de distribuição é inalterado comparado com voluntários sadios jovens.

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

Em casos de insuficiência renal, a dose deve ser modificada de acordo com o clearance de creatinina calculado, se necessário, com base na creatinina sérica.

O conteúdo de sódio da cefotaxima sódica deve ser levado em consideração (48,3 mg/g) em pacientes que necessitam de restrição de sódio.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

No caso de reações adversas como tonturas, a capacidade de concentração e reação pode estar prejudicada. Nestes casos o paciente deve evitar dirigir veículos ou operar máquinas.

Sensibilidade cruzada

Como pode ocorrer alergia cruzada entre penicilinas e cefalosporinas em 5 a 10% dos casos, o uso de Clafordil® deve ser realizado com extremo cuidado em pacientes sensíveis à penicilina; monitoração cuidadosa é mandatória na primeira administração. Reações de hipersensibilidade (anafilaxia) que ocorram com estas duas famílias de antibióticos podem ser sérias ou mesmo fatais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Medicamento-medicamento**

Administração concomitante ou subsequente de drogas potencialmente nefrotóxicas (como furosemida ou aminoglicosídeos) exige uma estreita monitoração da função renal já que se corre o risco do aumento de creatinina, diminuindo assim sua função renal.

Clafordil® não poderá ser administrado em uma mesma seringa com outros antibióticos ou em mesma solução para infusão; isto se aplica para todos os aminoglicosídeos.

Por inibir a excreção renal, a administração simultânea de probenecida aumenta a concentração de cefotaxima sérica e prolonga a sua duração de ação.

Medicamento-alimento

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e Clafordil®.

Medicamento-testes laboratoriais

Pacientes em uso de Clafordil® podem apresentar resultados falso-positivos ao teste de Coombs. O mesmo pode ocorrer com determinações não enzimáticas de glicosúria. Portanto a glicosúria deverá ser determinada por métodos enzimáticos durante o tratamento com Clafordil®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Clafordil® deve ser mantido em embalagem original e em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e protegido da luz.

Prazo de validade: 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 físicas e organolépticas

Pó cristalino branco à amarelo claro. Após reconstituição solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas 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**Preparo do produto:**

Clafordil® para administração intramuscular ou intravenosa deve ser reconstituído com o diluente adequado. Agite para dissolver. Antes do uso, inspecione a solução para a presença de partículas em suspensão e descoloração. Para evitar problemas de contaminação, deve-se tomar cuidado durante a reconstituição para assegurar assepsia. Uma coloração amarelada da solução após a reconstituição não indica alteração na eficácia do produto.

A cefotaxima não deve ser misturada com outros antibióticos na mesma seringa ou no mesmo líquido de infusão, principalmente os aminoglicosídeos.

Clafordil® para infusão pode ser preparado nos seguintes fluidos de infusão: água para injetáveis, cloreto de sódio a 0,9% e glicose 5%.

Após a reconstituição:

Clafordil® após ser reconstituído com água para injetáveis se mantém quimicamente estável no período de 12 horas em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e protegido da luz e por 24 horas sob refrigeração de 2°C a 8°C.

Clafordil® após ser reconstituído com cloreto de sódio 0,9% se mantém quimicamente estável no período de 12 horas em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C, protegido da luz e sob refrigeração entre 2°C a 8°C.

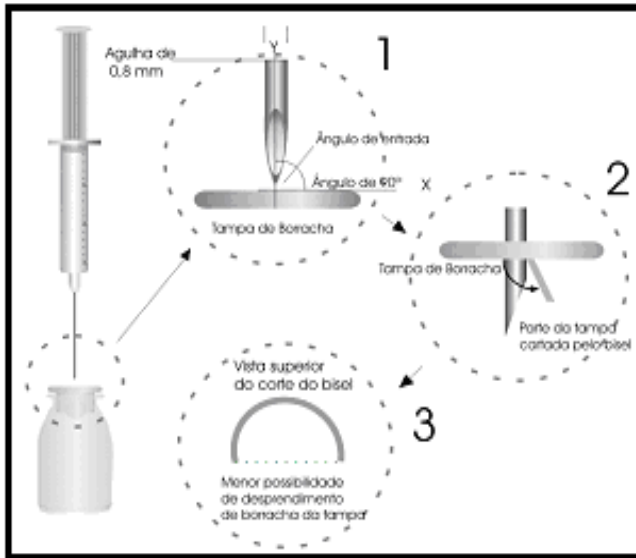
Clafordil® após ser reconstituído com glicose 5% se mantém quimicamente estável no período de 24 horas em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C, protegido da luz e sob refrigeração entre 2°C a 8°C.

Entretanto, como regra geral, as soluções devem ser usadas imediatamente após a preparação.

Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:

1. Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8 mm de calibre;
2. Encher a seringa com o diluente apropriado;
3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (ISO 7864).

Veja abaixo o procedimento:



O profissional da saúde, antes da reconstituição do medicamento, deve verificar a aparência do pó, no interior do frasco-ampola, buscando identificar alguma partícula que possa interferir na integridade e na qualidade do medicamento. Após a reconstituição, o profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola de vidro incolor está na forma líquida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. O profissional não deverá utilizar o produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente.

Para evitar problemas de contaminação, deve-se tomar cuidado durante a reconstituição para assegurar assepsia.

Administração:

Administração intravenosa: para injeção intravenosa, o conteúdo de 1 frasco-ampola de Clafordil® é diluído em água para injetáveis. Após a reconstituição, a solução deve ser administrada por um período de 3 a 5 minutos.

Infusão intravenosa: se doses maiores são necessárias, pode-se administrá-las por infusão intravenosa.

Para uma infusão curta, 2 g de Clafordil® são dissolvidos em 40 mL de água para injetáveis ou em soluções usuais de infusão (ex: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%) e devem ser administrados durante 20 minutos.

Para infusão de gotejamento contínuo, 2 g de Clafordil® são dissolvidos em 100 mL de uma das soluções de infusão citadas acima e administradas durante 50-60 minutos.

Soluções de bicarbonato de sódio não devem ser misturadas a Clafordil®.

Administração intramuscular: o conteúdo de Clafordil® é dissolvido em 2 ou 4 mL de água para injetáveis. A solução deverá ser injetada profundamente no músculo glúteo (nádegas). A dor causada pela administração pode ser aliviada dissolvendo-se Clafordil® em quantidade similar de solução de lidocaína 1%. Isto deve ser feito somente nas administrações intramusculares. É aconselhável não administrar mais do que 4 mL de um mesmo lado da nádega. É recomendada a injeção intravenosa caso a dose diária exceda 2 g ou se Clafordil® 1 g for administrado mais do que duas vezes ao dia.

Posologia

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade

A posologia e a via de administração devem ser determinadas pela susceptibilidade do organismo causal, gravidade da infecção e condição do paciente. A menos que prescrito de outro modo, adultos e crianças acima de 12 anos devem receber 1 a 2 g de Clafordil® a cada 12 horas.

Nos casos de infecções com patógenos de menor susceptibilidade, pode ser necessário aumentar a dose diária (veja tabela abaixo). É recomendada a administração intravenosa caso as doses diárias excedam a 2 g. Contudo, nos casos em que a dose diária exceder a 4 g, obrigatoriamente a via de administração deverá ser a intravenosa.

O seguinte esquema posológico serve como guia:

Tipo de infecção	Dose única	Intervalo de dose	Dose diária
Infecção típica em que um patógeno susceptível é conhecido ou suspeito	1 g	12 horas	2 g
Infecção em que vários patógenos com alta a média susceptibilidade são conhecidos ou suspeitos	1-2 g	12 horas	2-4 g
Infecção não identificada que não pode ser localizada, em que há risco de vida	2-3 g	6-8 horas	6-12 g

Para o tratamento da gonorreia recomenda-se uma dose única de 0,5 g por via intramuscular (o tratamento da gonorreia causada por microrganismos menos sensíveis requer aumento da dose). Os pacientes deverão ser examinados quanto à sífilis antes de se iniciar o tratamento com Clafordil®.

Para a profilaxia de infecções pós-cirúrgicas recomenda-se administrar uma dose de 1 a 2 g, 30 a 60 minutos antes do início da cirurgia. Dependendo do risco de infecção esta mesma dose pode ser repetida.

Duração do tratamento

Como na terapia com antibióticos em geral, a administração de Clafordil® deve ser prolongada por um mínimo de 48 a 72 horas após abaixar a temperatura do paciente, ou após a constatação da erradicação bacteriana.

Não há estudos dos efeitos de Clafordil® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

Populações especiais

Recém-nascidos, bebês e crianças

Bebês e crianças até 12 anos (<50 kg) devem receber Clafordil® na dose diária de 50 a 100 mg/Kg de peso corporal em intervalos de 6 a 12 h. Em casos onde ocorram infecções com risco de vida pode-se utilizar a dose diária de 150 a 200 mg/Kg de peso corporal. Crianças com peso igual ou acima de 50 kg devem seguir a posologia dos adultos.

No caso de uso de Clafordil® em prematuros e recém-nascidos de até 1 semana, a dose diária por via intravenosa deve ser de 50 – 100 mg/Kg de peso corporal, em intervalo de 12 horas, enquanto que para prematuros e recém-nascidos de 1 a 4 semanas deve ser de 75 – 150 mg/kg em intervalos de 8 horas.

Posologia em pacientes com insuficiência renal e em diálise

Se a depuração de creatinina for menor que 10 mL/min, a dose de manutenção deve ser reduzida para a metade da normal. A dose inicial depende da susceptibilidade do patógeno e da severidade da infecção. Estas dosagens recomendadas foram baseadas em experiências em adultos.

Quando o clearance de creatinina não puder ser medido, pode ser calculado com referência ao nível de creatinina sérico, usando a seguinte fórmula de Cockcroft em adultos:

Homens: $\text{Clcr (mL/min)} = \text{peso (kg)} \times (140 - \text{idade em anos}) / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}$ ou

Homens: $\text{Clcr (mL/min)} = \text{peso (kg)} \times (140 - \text{idade em anos}) / 0,814 \times \text{creatinina sérica (\mu mol/L)}$

Mulheres: $\text{Clcr (mL/min)} = 0,85 \times \text{valor acima obtido}$

Em pacientes sob hemodiálise, administrar 1 a 2 g diariamente, dependendo da gravidade da infecção. No dia da hemodiálise, a cefotaxima deve ser administrada após a sessão de diálise.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração.

Caso haja esquecimento de administração de uma dose, esta deverá ser feita assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da aplicação seguinte, deve-se esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Infecções e Infestações

Desconhecida: superinfecção.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Incomum: leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.

Desconhecida: insuficiência da medula óssea, pancitopenia, neutropenia, agranulocitose (vide item **Precauções**), anemia

hemolítica.

Distúrbios do sistema imunológico

Incomum: reação de Jarisch-Herxheimer.

Desconhecida: reações anafiláticas, angioedema, broncoespasmo, choque anafilático.

Distúrbios do Sistema Nervoso

Incomum: convulsões.

Desconhecida: encefalopatia (ex. perda da consciência, movimentos anormais), dor de cabeça, tontura.

Distúrbios cardíacos

Desconhecida: arritmia após a infusão em bolus através de cateter venoso central.

Distúrbios gastrointestinais

Incomum: diarreia.

Desconhecida: náusea, vômito, dor abdominal, colite pseudomembranosa (vide item **Advertências**).

Distúrbios hepatobiliares

Incomum: aumento das enzimas do fígado (AST (TGO), ALT (TGP), LDH, gamma-GT e/ou fosfatase alcalina) e/ou bilirrubina.

Desconhecida: hepatite, às vezes com icterícia.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomum: rash, prurido, urticária.

Desconhecida: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários

Incomum: diminuição da função dos rins/aumento da creatinina, particularmente quando coadministrado com aminoglicosídeos.

Desconhecida: falência renal aguda (vide item **Precauções**), nefrite intersticial.

A administração de altas doses de antibióticos beta-lactâmicos, particularmente em pacientes com insuficiência renal, pode resultar em encefalopatia (com prejuízo da consciência, movimentos anormais e convulsão).

Distúrbios gerais e no local da administração

Muito comum: dor no local da aplicação (no caso de injeção intramuscular).

Incomum: febre, reações inflamatórias no local da aplicação, incluindo flebite/tromboflebite.

Desconhecida: reações sistêmicas à lidocaína (no caso de injeção intramuscular quando o solvente contém lidocaína).

Distúrbios hepáticos

Aumento nos níveis séricos (níveis no sangue) das enzimas hepáticas (do fígado) (AST (TGO), ALT (TGP), LDH, gamma-GT e/ou fosfatase alcalina) e/ou bilirrubina (produto da degradação da hemoglobina presente nos glóbulos vermelhos) tem sido reportados.

Essas anormalidades laboratoriais, que podem ser explicadas pela infecção, raramente excedem duas vezes o limite superior normal e conclui o padrão do dano hepático (do fígado), geralmente colestático (com parada ou dificuldade da excreção da bile) e muito frequentemente assintomático (sem sintomas).

Distúrbios hepatobiliares

Aumento nos níveis séricos das enzimas hepáticas (AST (TGO), ALT (TGP), LDH, gama-GT e/ou fosfatase alcalina) e/ou bilirrubina tem sido reportado. Essas anormalidades laboratoriais, que podem ser explicadas pela infecção, raramente excedem duas vezes o limite superior normal e conclui o padrão do dano hepático, geralmente colestático e muito frequentemente assintomático.

Superinfecção

Como ocorre com outros antibióticos, o uso prolongado de Clafordil® pode resultar em crescimento excessivo de organismos não-susceptíveis (vide item **Advertências**).

Jarisch-Herxheimer

Durante tratamento para infecções causadas por espiroquetas, podem ocorrer reações de Jarisch-Herxheimer, caracterizadas por ocorrência ou piora dos sintomas gerais como: febre, calafrios, cefaleia e dores articulares.

A ocorrência de um ou mais dos seguintes sintomas tem sido relatada após várias semanas de tratamento de borreliose: erupção cutânea, prurido, febre, leucopenia, aumento das enzimas hepáticas, dificuldade em respirar, desconforto articular. Até certo ponto estas manifestações são consistentes com os sintomas da doença principal para a qual o paciente está sendo tratado.

Para administração IM: quando administrados em solventes contendo lidocaína, podem ocorrer reações sistêmicas especialmente:

- em casos de injeções intravenosas inadvertidas;
- em casos de injeções aplicadas em locais altamente vascularizados e
- em caso de overdose.

Visto que alguns destes sintomas (por exemplo: colite pseudomembranosa, anafilaxia e algumas alterações dos elementos sanguíneos) podem, sob certas circunstâncias trazer risco de vida, é essencial que o paciente informe ao médico qualquer reação grave.

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

Sintomas

Assim como para outros antibióticos beta-lactâmicos, há risco de ocorrência de encefalopatia reversível, em casos de administração de altas doses de Clafordil®. Não existe antídoto específico.

Tratamento

O tratamento é sintomático e deve ser acompanhado das medidas de suporte do estado geral.

Aos primeiros sinais de choque anafilático (transpiração, náusea, cianose) interromper imediatamente a administração, mas deixar a cânula venosa no local ou providenciar uma canulação venosa. Além das medidas usuais de emergência, colocar o paciente na posição horizontal com as pernas elevadas e as vias aéreas desobstruídas.

Aplicar imediatamente epinefrina por via intravenosa (diluir 1 mL da apresentação comercial a 1:1000 para 10 mL).

No início, injeta-se lentamente 1 mL desta solução (equivalente a 0,1 mg) de epinefrina enquanto se monitora o pulso e a pressão sanguínea (observar distúrbios do ritmo cardíaco). A administração pode ser repetida. A seguir, quando necessário, restabelecer o volume circulante com expansores de plasma por via intravenosa, como albumina humana, solução balanceada de eletrólitos, poligelina, etc.

Em seguida, aplicar glicocorticóides por via intravenosa, por exemplo, 250 a 1000 mg de metilprednisolona. Esta administração pode ser repetida.

Outras medidas terapêuticas como: respiração artificial, inalação de oxigênio, administração de anti-histamínicos podem ser empregadas a critério médico.

As dosagens recomendadas são referentes a um adulto de peso normal. Em crianças, a redução da dose deve ser feita em relação ao peso corporal.

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

II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP n° 10.878
Reg. MS n° 1.1637.0091

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0013-01
Rua Adherbal Stresser, 84
CEP 05566-000 – São Paulo – SP
Indústria Brasileira

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares
Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 – Cotia – SP
Indústria Brasileira
www.blau.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2014	0277295/14-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas
20/06/2017	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO 1. INDICAÇÕES 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Todas

17/10/2018	-	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	-	-	-	-	Identificação do medicamento (para adequação à intercambialidade)	VPS	Todas
------------	---	--	---	---	---	---	--	-----	-------