

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

CLAFORAN®
cefotaxima sódica

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Via intravenosa, intramuscular ou intra-arterial (conforme prescrição médica)

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó injetável + diluente.

Embalagem com 1 frasco-ampola + diluente de 4 mL para uso intravenoso ou intramuscular.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1048 mg de cefotaxima sódica (equivalente a 1000 mg de cefotaxima);

Cada ampola de diluente contém 4 mL de água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O CLAFORAN® é um antibiótico cefalosporínico de terceira geração, com atividade contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

CLAFORAN® é indicado no tratamento de infecções por microrganismos sensíveis à cefotaxima sódica.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CLAFORAN® é contra-indicado em casos de alergia à cefalosporinas e às penicilinas. CLAFORAN® é contra-indicado à pacientes com história de hipersensibilidade à 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. É possível a ocorrência de reação de sensibilidade cruzada em pacientes alérgicos às penicilinas ou a outros antibióticos beta-lactâmicos.

Para formas farmacêuticas contendo lidocaína como diluente:

- histórico conhecido de alergia 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.

ADVERTÊNCIAS

NOTA: O tratamento com este produto deve ser individual e não adaptável a outra pessoa. Ainda que os sintomas apresentados sejam iguais aos seus, ela pode ter um tipo de infecção diferente, logo a medicação não vai ter a ação esperada, podendo causar danos para sua saúde.

Na prescrição de cefalosporinas é necessária uma anamnese preliminar com relação à predisposição à alergia e particularmente com relação à alergia aos antibióticos beta-lactâmicos.

Caso ocorra uma reação alérgica, o tratamento deve ser interrompido.

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

Diarréia, 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 ao *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.

Igualmente a outros antibióticos, o uso prolongado de CLAFORAN® 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.

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

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

Não há evidências de que a cefotaxima diminua a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize CLAFORAN® caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

Risco de uso por via de administração não recomendada.

Não há estudos dos efeitos de CLAFORAN® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via prescrita pelo médico.

Gravidez

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

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

Amamentação

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

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

PRECAUÇÕES

Pacientes idosos

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.

Outros grupos de risco

Em casos de insuficiência dos rins, 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 (48,2 mg/g) em pacientes que necessitam de restrição de sódio.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

CLAFORAN® 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 dos rins, a administração simultânea de probenecida aumenta a concentração de cefotaxima sérica e prolonga a sua duração de ação.

Alimentos

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

Testes laboratoriais

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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Preparo do produto

CLAFORAN® para administração intramuscular ou intravenosa deve ser reconstituído com o diluente que acompanha a embalagem. Agite para dissolver. Antes do uso, inspecione a solução quanto 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.

CLAFORAN® para infusão pode ser preparado nos seguintes fluidos de infusão: água para injeção, cloreto de sódio a 0,9%, dextrose 5%, solução de Ringer, lactato de sódio e poligelina.

Após a reconstituição

CLAFORAN® deve ser usado imediatamente após a reconstituição.

Administração

Administração intravenosa: para injeção intravenosa, o conteúdo de 1 frasco-ampola de CLAFORAN® é diluído em água para injeção. 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 CLAFORAN® são dissolvidos em 40 mL de água para injeção ou em soluções usuais de infusão (ex: solução salina, solução de Ringer, solução de dextrose 5%, solução de lactato sódico) e devem ser administrados durante 20 minutos.

Para infusão de gotejamento contínuo, 2 g de CLAFORAN® 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 CLAFORAN®.

Administração intramuscular: o conteúdo de CLAFORAN® é dissolvido em 2 ou 4 mL de água para injeção. A solução deverá ser injetada profundamente no músculo glúteo. A dor causada pela administração pode ser aliviada dissolvendo-se CLAFORAN® 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 CLAFORAN® 1 g for administrado mais do que duas vezes ao dia.

Administração intra-arterial: 2 g de CLAFORAN® são dissolvidos em 50 mL de dextran e injetados na artéria femoral durante 45 minutos por meio de uma bomba perfusora. Esta solução pode ser administrada duas vezes ao dia. Se necessário, quantidade adicional de CLAFORAN® pode ser administrada por injeção intravenosa.

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 CLAFORAN® 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	8-6 horas	6-12 g

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

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.

Posologia para casos especiais

Recém-nascidos, bebês e crianças

Bebês e crianças até 12 anos (< 50 kg) devem receber CLAFORAN® 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 CLAFORAN® 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 Cockroft em adultos:

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

Ou

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

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

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.

Duração do tratamento

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

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.**

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ASPECTO FÍSICO

Pó branco a branco levemente amarelado.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Ver item ASPECTO FÍSICO.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Reações anafiláticas: podem ocorrer raramente angioedema, broncoespasmo, mal-estar possivelmente culminando em choque.

Podem ocorrer “rash”, prurido e menos freqüentemente urticária. Assim como para outras cefalosporinas, casos isolados de erupções bolhosas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnsons e necrose epidérmica tóxica) foram observados.

Efeitos sobre o trato gastrointestinal: sinais de comprometimento gastrointestinal como náuseas, vômitos, dor abdominal ou diarreia, podem ocorrer. Assim como outros antibióticos de amplo espectro, poderá ocorrer diarreia acompanhada de sangue nas fezes, podendo ser um sintoma de colite. Mesmo que a presença de colite pseudomembranosa seja apenas suspeita (em muitos casos, causada por *Clostridium difficile*), o tratamento com CLAFORAN® deve ser imediatamente suspenso. Este tipo de colite requer tratamento médico imediato e apropriado. Drogas que inibam a motilidade intestinal (peristalse) não devem ser então administradas.

Efeitos no fígado: aumento nos níveis séricos das enzimas hepáticas (AST (TGO), ALT (TGP), LDH, gamma-GT e/ou fosfatase alcalina) e/ou bilirrubina. Essas anormalidades laboratoriais, que podem ser explicadas pela infecção, raramente excedem duas vezes o limite superior normal e conclui o padrão do dano ao fígado, geralmente colestático e muito frequentemente assintomático. Foram relatados casos de Hepatite (algumas vezes com icterícia).

Efeitos sobre a crase sangüínea: assim como para outros antibióticos beta-lactâmicos, pode ocorrer neutropenia e mais raramente agranulocitose durante o tratamento com cefotaxima, particularmente se administrada por longos períodos. Foram relatados alguns casos de

eosinofilia e trombocitopenia, rapidamente reversíveis com a interrupção do tratamento. Foram também relatados raros casos de anemia hemolítica.

Efeitos na função dos rins: pode ocorrer um aumento transitório na creatinina sérica, especialmente quando co-administrado com aminoglicosídeos e raramente pode ocorrer nefrite intersticial.

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

Em raríssimos casos, após a infusão em *bolus* poderão ocorrer arritmias.

Reações locais: irritação inflamatória e dor no local da aplicação.

Como ocorre com outros antibióticos, o uso prolongado de CLAFORAN® pode resultar em crescimento excessivo de organismos não-susceptíveis (veja ADVERTÊNCIAS).

Durante tratamento para infecções causadas por espiroquetas, podem ocorrer reações de Herxheimer, caracterizadas por ocorrência ou piora dos sintomas gerais como: febre, calafrios, dor de cabeça 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 do fígado, dificuldade em respirar, desconforto articular. Até certo ponto estas manifestações são consistentes com os sintomas da doença principal para o 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.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Sintomas

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

Em caso de superdose acidental, sempre procure o seu médico ou atendimento médico de emergência.

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.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

CLAFORAN® deve ser mantido em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

CLAFORAN® 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.

CLAFORAN® tem um alto grau de estabilidade na presença de beta-lactamases, tanto penicilinases como cefalosporinasas, 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 produtores 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.

CLAFORAN® 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 gonorréia, 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 M2 M3	+	
5. Excreção Urina Fezes %	90% CTX: 50% Desacetil CTX: 15-25% M2 + M3: 15 – 30 % 10%	

* A meia-vida da desacetilcefotaxima em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 2 h. Sua atividade antibacteriana é sinérgica com a da 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 sadios 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 sub-aguda 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 peri-natal ou pós-natal.

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).

INDICAÇÕES

No tratamento de infecções por microrganismos sensíveis à cefotaxima sódica.

CONTRA-INDICAÇÕES

CLAFORAN® é contra-indicado em casos de hipersensibilidade à cefalosporinas e às penicilinas. CLAFORAN® é contra-indicado 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. É possível a ocorrência de reação de sensibilidade cruzada em pacientes alérgicos às penicilinas ou a outros antibióticos beta-lactâmicos.

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.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Preparo do produto:

CLAFORAN® para administração intramuscular ou intravenosa deve ser reconstituído com o diluente que acompanha a embalagem. 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.

CLAFORAN® para infusão pode ser preparado nos seguintes fluidos de infusão: água para injeção, cloreto de sódio a 0,9%, dextrose 5%, solução de Ringer, lactato de sódio e poligelina.

Após a reconstituição:

CLAFORAN® deve ser usado imediatamente após a reconstituição.

Administração:

Administração intravenosa: para injeção intravenosa, o conteúdo de 1 frasco-ampola de CLAFORAN® é diluído em água para injeção. 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 CLAFORAN® são dissolvidos em 40 mL de água para injeção ou em soluções usuais de infusão (ex: solução salina, solução de Ringer, solução de dextrose 5%, solução de lactato sódico) e devem ser administrados durante 20 minutos.

Para infusão de gotejamento contínuo, 2 g de CLAFORAN® 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 CLAFORAN®.

Administração intramuscular: o conteúdo de CLAFORAN® é dissolvido em 2 ou 4 mL de água para injeção. A solução deverá ser injetada profundamente no músculo glúteo. A dor causada pela administração pode ser aliviada dissolvendo-se CLAFORAN® 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 CLAFORAN® 1 g for administrado mais do que duas vezes ao dia.

Administração intra-arterial: 2 g de CLAFORAN® são dissolvidos em 50 mL de dextran e injetados na artéria femoral durante 45 minutos por meio de uma bomba perfusora. Esta solução pode ser administrada duas vezes ao dia. Se necessário, quantidade adicional de CLAFORAN® pode ser administrada por injeção intravenosa.

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 CLAFORAN® 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	8-6 horas	6-12 g

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

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.

Posologia para casos especiais

Recém-nascidos, bebês e crianças

Bebês e crianças até 12 anos (<50 kg) devem receber CLAFORAN® 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 CLAFORAN® 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: $\text{Clcr (mL/min)} = \text{peso (kg)} \times (140 - \text{idade em anos}) / 0,814 \times \text{creatinina sérica (}\mu\text{mol/L)}$

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.

Duração do tratamento

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

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.**

Equivalência entre o composto químico do produto e a substância ativa

Cada frasco-ampola contém 1048 mg de cefotaxima sódica (equivalente a 1000 mg de cefotaxima).

ADVERTÊNCIAS

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.

Como pode ocorrer alergia cruzada entre penicilinas e cefalosporinas em 5 a 10% dos casos, o uso de CLAFORAN® 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.

Diarréia, 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.

Igualmente a outros antibióticos, o uso prolongado de CLAFORAN® 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.

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 CLAFORAN® deve ser interrompido.

Não há evidências de que a cefotaxima diminua a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Risco de uso por via de administração não recomendada.

Não há estudos dos efeitos de CLAFORAN® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via prescrita pelo médico.

Gravidez

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

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

Categoria de risco na gravidez: categoria B.

Lactação

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

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.

Outros grupos de risco

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 (48,2 mg/g) em pacientes que necessitam de restrição de sódio.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

CLAFORAN® 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.

Alimentos

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

Testes laboratoriais

Pacientes em uso de CLAFORAN® 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 CLAFORAN®.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reações anafiláticas: podem ocorrer raramente angioedema, broncoespasmo, mal-estar possivelmente culminando em choque.

Podem ocorrer “rash”, prurido e menos freqüentemente urticária. Assim como para outras cefalosporinas, casos isolados de erupções bolhosas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnsons e necrose epidérmica tóxica) foram observados.

Efeitos sobre o trato gastrointestinal: sinais de comprometimento gastrointestinal como náuseas, vômitos, dor abdominal ou diarreia, podem ocorrer. Assim como outros antibióticos de amplo espectro, poderá ocorrer diarreia acompanhada de sangue nas fezes, podendo ser um sintoma de colite. Mesmo que a presença de colite pseudomembranosa seja apenas suspeita (em muitos casos, causada por *Clostridium difficile*), o tratamento com CLAFORAN® deve ser imediatamente suspenso. Este tipo de colite requer tratamento médico imediato e apropriado. Drogas que inibam a motilidade intestinal (peristalse) não devem ser então administradas.

Efeitos hepáticos: aumento nos níveis séricos das enzimas hepáticas (AST (TGO), ALT (TGP), LDH, gamma-GT e/ou fosfatase alcalina) e/ou bilirrubina. 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 colestativo e muito freqüentemente assintomático. Foram relatados casos de Hepatite (algumas vezes com icterícia).

Efeitos sobre a crase sangüínea: assim como para outros antibióticos beta-lactâmicos, pode ocorrer neutropenia e mais raramente agranulocitose durante o tratamento com cefotaxima, particularmente se administrada por longos períodos. Foram relatados alguns casos de eosinofilia e trombocitopenia, rapidamente reversíveis com a interrupção do tratamento. Foram também relatados raros casos de anemia hemolítica.

Efeitos na função renal: pode ocorrer um aumento transitório na creatinina sérica, especialmente quando co-administrado com aminoglicosídeos e raramente pode ocorrer 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).

Em raríssimos casos, após a infusão em bolus poderão ocorrer arritmias.

Reações locais: irritação inflamatória e dor no local da aplicação.

Como ocorre com outros antibióticos, o uso prolongado de CLAFORAN® pode resultar em crescimento excessivo de organismos não-susceptíveis (veja ADVERTÊNCIAS).

Durante tratamento para infecções causadas por espiroquetas, podem ocorrer reações de Herxheimer, caracterizadas por ocorrência ou piora dos sintomas gerais como: febre, calafrios, cefaléia 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 o 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.

SUPERDOSE

Sintomas

Assim como para outros antibióticos beta-lactâmicos, há risco de ocorrência de encefalopatia reversível, em casos de administração de altas doses de CLAFORAN®. 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.

ARMAZENAGEM

CLAFORAN® deve ser mantido em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.1300.0028
Farm. Resp. Antonia A. Oliveira
CRF - SP 5854

Fabricado por:
Sanofi-Aventis de México S.A. de C.V.
Acueducto Del Alto Lerma nº 2
52740 – Zona Industrial Ocoyoacac, Edo. de México

Registrado e Importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papais, 413
Suzano/SP CEP 08613-010
C.N.P.J nº 02.685.377/0008-23
® Marca Registrada
IB 061107C

Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014
www.sanofi-aventis.com.br

Número do lote - Data de fabricação - Vencimento: vide cartucho.