

**MODELO DE BULA DO PRODUTO CEFZIL (cefprozila monoidratada) 250mg OU 500mg
COMPRIMIDOS E 125mg/5mL OU 250mg/5mL PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

CEFZIL

cefprozila monoidratada

comprimidos e pó para suspensão oral

APRESENTAÇÃO

CEFZIL 250mg e 500mg comprimidos é apresentado em cartuchos com 20 e 10 comprimidos., respectivamente.

CEFZIL 125mg/5ml e 250mg/5ml pó para suspensão oral é apresentado em frascos de 100ml acompanhado de dosador oral.

USO PEDIÁTRICO OU ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém cefprozila monoidratada equivalente a 250mg ou 500mg de cefprozila. CEFZIL comprimidos contém os seguintes ingredientes inativos: celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio, simeticona, glicolato de amido sódico, polietilenoglicol, polissorbato 80 e dióxido de titânio. Os comprimidos de CEFZIL 250mg contém ainda o corante FD&C amarelo n.º 6.

Cada 5mL da suspensão reconstituída contém cefprozila monoidratada equivalente a 125mg ou 250mg.

CEFZIL pó para suspensão oral contém os seguintes ingredientes inativos: aspartame, celulose microcristalina, ácido cítrico, dióxido de silício coloidal, corante FD&C amarelo n.º 6, aromas (natural e artificial), vanilina, glicina, polissorbato 80, simeticona, benzoato de sódio, carboximetilcelulose, cloreto de sódio e sacarose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: a eficácia de CEFZIL é refletida pela melhora do estado geral do paciente com a regressão dos sinais e sintomas da infecção.

Cuidados de armazenamento: A conservação do medicamento em comprimidos e pó antes da reconstituição deverá ser feita em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Manter o frasco bem fechado e protegido da umidade.

Prazo de validade: ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto. Após a reconstituição a suspensão oral é estável por 14 dias quando conservada sob refrigeração (não colocar no congelador). Após este período a suspensão deve ser descartada. **Este medicamento não deverá ser utilizado caso o prazo de validade do produto esteja vencido.**

Modo de usar:

Pó para Suspensão Oral: Reconstituição para os frascos contendo pó para suspensão oral nas concentrações de 125mg/5mL ou 250mg/5mL: agitar o frasco para dispersar o pó. Adicionar água filtrada até a ponta da seta assinalada no rótulo do frasco, tampar e agitar. Deixar a suspensão em

repouso por alguns instantes. Adicionar água filtrada novamente, em pequenas porções, agitando o frasco após cada adição, até que a suspensão reconstituída atinja a ponta da seta assinalada no rótulo do frasco. Cada 5ml da suspensão de CEFZIL 125mg/5mL ou 250mg/5mL conterá 125mg ou 250mg de cefprozila, respectivamente. Colocar o bico adaptador no frasco, certificando-se de que esteja bem encaixado. Inserir o dosador oral, que acompanha o produto neste bico e retirar do frasco a dose recomendada pelo médico. Administrar o produto. Fechar o frasco após o uso e agitá-lo bem antes de cada administração. Para maiores esclarecimentos, ver as ilustrações do item **MODO DE USAR- Reconstituição/ administração/ estabilidade da suspensão oral**.

Gravidez e lactação: Informar sempre ao médico a ocorrência de gravidez, antes ou durante a vigência do tratamento. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. CEFZIL poderá ser administrado antes ou após as refeições.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: náuseas, vômitos, diarreia ou reações alérgicas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Assim como os demais antibióticos é desaconselhável a administração concomitante com bebida alcoólica.

Contra-indicações e Precauções: CEFZIL é contra-indicado em pacientes com história de reações alérgicas às cefalosporinas.

Atenção especial para pacientes fenilcetonúricos: CEFZIL pó para suspensão oral contém 28mg de fenilalanina por 5mL de suspensão reconstituída.

Atenção: CEFZIL pó para suspensão oral contém açúcar, portanto deve ser utilizado com cautela em portadores de diabetes.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

DESCRIÇÃO

CEFZIL contém cefprozila, um antibiótico cefalosporínico semi-sintético de amplo espectro para uso oral.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

A cefprozila monoidratada é bem absorvida após administração oral tanto em indivíduos em jejum ou não. A biodisponibilidade oral da cefprozila é cerca de 90%. A farmacocinética da cefprozila não se altera quando administrado com alimentos ou co-administrado com antiácidos. As concentrações plasmáticas médias após administração da cefprozila para pacientes em jejum estão apresentadas na tabela a seguir. A recuperação urinária é de aproximadamente 60 % da dose administrada.

Dose	Concentrações plasmáticas médias* da cefprozila (mcg/mL)			Excreção urinária (8 horas)
	Pico aprox. 1,5 horas	4 horas	8 horas	
250 mg	6,1	1,7	0,2	60%
500 mg	10,5	3,2	0,4	62%
1 g	18,3	8,4	1,0	54%

* Os dados representam valores médios de 12 voluntários jovens do sexo masculino e saudáveis. Os dados de farmacocinética foram obtidos na forma farmacêutica de cápsulas; no entanto, as formulações de solução oral, cápsulas, comprimidos e suspensão demonstraram ser bioequivalentes sob condições de jejum.

Durante o primeiro período de quatro horas após a administração, as médias de concentrações urinárias após doses de 250mg, 500mg e 1g são aproximadamente 170, 450 e 600mcg/mL respectivamente. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 36 % e é independente da concentração que varia entre 2mcg/mL e 20mcg/mL. A meia-vida plasmática média em indivíduos normais é 1,3 horas. Após administração de doses únicas de 7,5mg/kg ou 20mg/kg à pacientes pediátricos, as concentrações de cefprozila variaram de 0,5 a 4,3mcg/g no tecido tonsilar e de 0,4 a 4,9 mcg/g no tecido adenóide. As concentrações no tecido tonsilar e adenóide 3,2 horas após a dose são mais altas que a concentração inibitória mínima (CIM) para os patógenos comuns que causam faringite ou tonsilite.

Os picos de concentração de cefprozila no líquido de vesícula cutânea foram de 3,0 e 5,8 mcg/mL em indivíduos recebendo uma dose única de 250mg ou 500mg de cefprozila, respectivamente. A meia-vida do líquido de vesícula cutânea (2,3 horas) é maior do que aquela observada no plasma.

Não houve evidências de acúmulo de cefprozila no plasma de indivíduos com função renal normal após dose oral múltipla de até 1g cada 8 horas por 10 dias. Em pacientes com função renal reduzida, o prolongamento da meia-vida plasmática está relacionado ao grau de disfunção renal. Em pacientes com ausência completa da função renal, a meia-vida plasmática da cefprozila tem mostrado ser tão longa quanto 5,9 horas. A meia-vida durante a hemodiálise diminui para 2,1 horas. As vias de excreção em pacientes com disfunção renal acentuada não foram determinadas. (Ver Precauções e Posologia). A média da área sob a curva de concentração plasmática vs. tempo observada em pacientes idosos (maiores de 65 anos) é aproximadamente 35 a 60% maior do que de jovens adultos e aproximadamente 15 a 20% maior no sexo feminino que no masculino. A extensão destas alterações relacionadas à idade e ao sexo na farmacocinética da cefprozila não foi suficiente para realizar ajustes de posologia. Em pacientes com disfunção hepática, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada nos parâmetros farmacocinéticos, quando comparado a indivíduos normais.

A farmacocinética da cefprozila em pacientes pediátricos (6 meses a 12 anos) foi comparável àquela observada em adultos. As concentrações plasmáticas em crianças recebendo de 7,5 a 30 mg/kg foram comparáveis àsquelas observadas em adultos recebendo de 250 a 1000 mg após administração oral, com concentração plasmática máxima (C_{máx}) atingida em 1 a 2 horas após a dose e uma meia-vida de eliminação de 1,5 horas.

MICROBIOLOGIA

A cefprozila monoidratada tem atividade *in vitro* contra uma ampla variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. A ação bactericida da cefprozila resulta da inibição da síntese da parede celular. A cefprozila monoidratada geralmente é ativa *in vitro* contra a maioria das cepas dos seguintes microorganismos:

Gram-positivos aeróbios

Estafilococos incluindo *Staphylococcus aureus* (incluindo as cepas produtoras de penicilinase), *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. warneri*.

NOTA: cefprozila é inativa contra estafilococos meticilina-resistentes.

Estreptococos incluindo ***Streptococcus pyogenes*** (estreptococos do grupo A), ***S. agalactiae*** (estreptococos do Grupo B), ***S. pneumoniae*** (incluindo cepas intermediárias e resistentes à penicilina com concentração inibitória mínima de penicilina de 0,1 a 1 mcg/mL), estreptococos dos Grupos C, D, F e G e estreptococos do grupo ***Viridans***.

Enterococcus durans*, *E. faecalis. NOTA: cefprozila é inativa contra ***E. faecium***.

Outros: ***Listeria monocytogenes***

Gram-negativos aeróbios

Moraxella catarrhalis (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase), ***Haemophilus influenzae*** (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase), ***Citrobacter diversus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea*** (incluindo cepas produtoras de penicilinase), ***Proteus mirabilis*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.* e *Vibrio sp.***

NOTA: cefprozila é inativa contra a maioria das cepas de ***Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas* e *Serratia***.

Anaeróbios

NOTA: a maioria das cepas do grupo ***Bacteroides fragilis*** é resistente ao cefprozila.

Clostridium difficile*; *Clostridium perfringens

Fusobacterium sp.

Peptostreptococcus sp.

Prevotella melaninogenica (conhecido anteriormente como ***Bacteroides melaninogenicus***)

Propionibacterium acnes.

Testes de Sensibilidade

Os métodos quantitativos que necessitam a medida do diâmetro da zona fornecem a estimativa mais precisa da sensibilidade da bactéria aos agentes antimicrobianos. A interpretação implica na correlação do diâmetro obtido no teste de disco com os valores de concentração inibitória mínima (CIM) do cefprozila.

O disco clássico para testes de sensibilidade de cefalosporinas (disco de cefalotina) não é apropriado devido às diferenças de espectro em relação ao cefprozila. Deve ser usado um disco de cefprozila de 30mcg em todos os testes ***in vitro*** de isolados.

Os relatórios dos resultados laboratoriais do teste de sensibilidade em disco único padrão com disco de cefprozila de 30mcg devem ser interpretados de acordo com o seguinte critério:

Diâmetro da zona (mm)	Interpretação	CIM correlacionado
≥ 18	(S) sensível	≤ 8 mcg/mL
15 - 17	(MS) moderadamente sensível	16 mcg/mL
≤ 14	(R) resistente	≥ 32 mcg/mL

Um relato de "sensível" indica que o patógeno provavelmente será inibido pelas concentrações sanguíneas geralmente atingíveis. Um relato de " moderadamente sensível" indica que o organismo seria sensível caso fosse usada alta dosagem ou caso a infecção esteja restrita a tecidos e líquidos (por exemplo: urina) nos quais são atingidos altos níveis de antibióticos. Um relato de "resistente" indica que a concentração de antibiótico atingível provavelmente não é inibitória.

Procedimentos padronizados necessitam o uso de organismos de controle laboratorial.

INDICAÇÕES

CEFZIL está indicado no tratamento de pacientes com as seguintes infecções causadas por cepas de

microorganismos sensíveis:

Adultos

Infecções do trato respiratório superior incluindo faringite, tonsilite e sinusite.

Infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia.

Infecções da pele e estruturas cutâneas.

NOTA: Abscessos normalmente necessitam de drenagem cirúrgica.

Infecções não complicadas do trato urinário incluindo cistite aguda.

Pediátricos

Infecções do trato respiratório superior incluindo faringite, tonsilite, otite média e sinusite.

Infecções não complicadas da pele e estruturas cutâneas.

Testes de cultura e sensibilidade deverão ser realizados para a cefprozila, quando apropriados, para determinar a sensibilidade do organismo causador.

CONTRA-INDICAÇÕES

CEFZIL é contra-indicado em pacientes com história de hipersensibilidade às cefalosporinas ou a qualquer componente da formulação.

ADVERTÊNCIAS

Antes de instituir a terapia com CEFZIL realizar uma pesquisa cuidadosa para determinar se o paciente teve reações prévias de hipersensibilidade com CEFZIL, cefalosporinas, penicilinas ou outras drogas. Se este produto for administrado a pacientes sensíveis a penicilina, devem ser tomados cuidados devido à sensibilidade cruzada entre antibióticos beta-lactâmicos ter sido claramente documentada e poder ocorrer em até 10% dos pacientes com história de alergia a penicilina. Se ocorrer reação alérgica com CEFZIL, descontinuar a droga. Reações agudas e sérias de hipersensibilidade podem necessitar medidas de emergência.

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, inclusive CEFZIL e pode variar de leve a grave. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia após administração de agentes antibacterianos. Após o diagnóstico de colite ter sido estabelecido, medidas terapêuticas devem ser iniciadas.

PRECAUÇÕES

Gerais

A dose total diária de CEFZIL deve ser reduzida nos pacientes com disfunção renal severa ("clearance" de creatinina \leq 30ml/min) devido à ocorrência de concentrações séricas altas e/ou prolongadas em tais indivíduos com doses usuais.

As cefalosporinas, inclusive CEFZIL, devem ser administradas com cautela em pacientes recebendo tratamento concomitante com diuréticos potentes, uma vez que se suspeita que estes agentes afetem adversamente a função renal.

O uso prolongado de CEFZIL pode resultar no super-crescimento de microorganismos não sensíveis. Na ocorrência de superinfecção durante a terapia tomar medidas adequadas.

Reações de coombs falso positivo têm sido relatadas durante o tratamento com antibióticos cefalosporínicos.

Fenilcetonúricos

CEFZIL pó para suspensão oral contém 28mg de fenilalanina (do aspartame) por 5mL (1 colher de chá) de suspensão reconstituída para as formulações de 125 mg/5mL e 250 mg/5mL.

Diabéticos

Atenção: CEFZIL pó para suspensão oral contém açúcar, portanto deve ser utilizado com cautela em portadores de diabetes.

Interações medicamentosas

Foi relatada nefrotoxicidade após administração concomitante de antibióticos aminoglicosídeos e cefalosporinas. A administração concomitante de probenecida dobrou a área sob a curva (AUC) para o cefprozila.

Interações com testes laboratoriais

Os antibióticos cefalosporínicos podem produzir uma reação falso positiva para glicose na urina, nos testes com redução de cobre (soluções de Fehling ou de Benedict ou Clinitest), mas não com os testes baseados em enzimas (glicose oxidase) para glicosúria. Uma reação falso negativa pode ocorrer nos testes com ferricianeto para glicose sanguínea. A presença de cefprozila no sangue não interfere com o teste de creatinina no plasma ou na urina pelo método do picrato alcalino.

Carcinogênese, Mutagênese e Prejuízo da Fertilidade

Não foi encontrado nenhum potencial mutagênico da cefprozila em células procarióticas ou eucarióticas *in vitro* ou *in vivo*. Não foi realizado nenhum estudo *in vivo* de longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico.

Estudos de reprodução não revelaram prejuízo da fertilidade em animais.

Gestação

Estudos de reprodução foram realizados em coelhos, camundongos e ratos com doses de, respectivamente, 0,8, 8,5 e 18,5 vezes a dose humana máxima diária (1000mg) baseado em mg/m² de área de superfície corporal e não foi observada evidência de dano ao feto devido à cefprozila monoidratada. Não há entretanto, estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido aos estudos de reprodução animal não serem sempre predizentes da resposta humana, esta droga deverá ser utilizada durante a gravidez apenas se claramente necessário.

Uso na Lactação

Menos de 0,3% de uma dose é excretada no leite humano. Deve ser usado de cautela quando da administração de CEFZIL a uma lactante.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 6 meses não foram estabelecidas.

EVENTOS ADVERSOS

As reações adversas à cefprozila são similares às aquelas observadas com outras cefalosporinas orais. Cefprozila foi geralmente bem tolerada nos ensaios clínicos controlados. Aproximadamente 2% dos pacientes descontinuaram a terapia com cefprozila devido aos efeitos adversos.

Os efeitos adversos mais comuns observados nos pacientes tratados com cefprozila nos ensaios clínicos são:

Gastrointestinal: diarreia (2,9%), náuseas (3,5%), vômitos (1%) e dor abdominal (1%).

Hepatobiliar: elevações nos valores de tgo (2%), tgp (2%), de fosfatase alcalina (0,2%) e bilirrubina (<0,1%). Como ocorrem com algumas penicilinas e cefalosporinas, icterícia colestática tem sido raramente observada.

Hipersensibilidade: erupções cutâneas (0,9%), urticária (0,1%). Tais reações têm sido mais freqüentemente relatadas em crianças do que em adultos. Sinais e sintomas ocorrem geralmente alguns dias após o início da terapia e diminuem em alguns dias após a suspensão da terapia.

Sistema nervoso central: tonturas (1%). Hiperatividade, cefaléia, nervosismo, insônia, confusão, e sonolência raramente foram relatadas (menos que 1%) e a relação causal é incerta. Todas foram reversíveis.

Hematopoiético: contagem transitória de leucócitos diminuída (0,2%), eosinofilia (2,3%). Raramente tem sido relatado tempo de protrombina prolongado.

Renal: leves elevações do nitrogênio ureíco no sangue (0,1%) e creatinina sérica (0,1%).

Outras: reações cutâneas em crianças e superinfecção (1,5%), prurido genital e vaginite (1,6%).

Os eventos adversos a seguir, embora estabelecidos como de relação causal à cefprozila, foram raramente relatados durante a farmacovigilância pós-comercialização: anafilaxia, angioedema, colite incluindo colite pseudomembranosa, febre, doença do soro, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia e eritema multiforme.

POSOLOGIA

CEFZIL pode ser administrado sem levar em conta as refeições, uma vez que os alimentos não afetam significativamente a absorção.

Adultos e crianças acima de 12 anos

CEFZIL é administrado oralmente no tratamento de infecções devido a bactérias sensíveis, nas seguintes doses:

Infecções do trato respiratório superior	500mg cada 24 horas
Sinusite	250mg cada 12 horas
Infecções do trato respiratório inferior	500mg cada 12 horas
Infecções não complicadas do trato urinário	500mg cada 24 horas
Infecções da pele e estruturas cutâneas	250mg cada 12 horas ou 500mg cada 24 horas

Pacientes Pediátricos

Nos estudos clínicos, CEFZIL foi administrado à pacientes pediátricos com pelo menos 6 meses de idade.

Em otite média, recomenda-se 15mg/kg cada 12 horas.

Em infecções do trato respiratório superior, faringite, ou tonsilite, recomenda-se 20mg/kg uma vez ao dia ou 15mg/kg/dia dividida em duas doses iguais.

A dose pediátrica diária máxima não deve exceder a dose diária máxima recomendada para adultos. No tratamento de infecções estreptocóccicas beta-hemolíticas, a dose terapêutica de CEFZIL deve ser administrado por pelo menos 10 dias.

Comprometimento Renal – cefprozila pode ser administrada a pacientes com função renal comprometida. Nenhum ajuste de posologia é necessário para pacientes com "clearance" de creatinina maior que 30ml/min. Para aqueles com valores de "clearance" de creatinina menor ou igual a 30ml/min após a administração da primeira dose padrão, deve ser administrado 50% desta dose no intervalo de dose padrão. cefprozila é em parte removida por hemodiálise, portanto, deve ser administrado após a conclusão da hemodiálise.

Comprometimento hepático - não é necessário ajuste de dosagem para pacientes com função hepática comprometida.

MODO DE USAR

Reconstituição/administração/estabilidade da suspensão oral

1. Agitar o frasco para dispersar o pó



2. Adicione água filtrada até a ponta da seta assinalada no rótulo do frasco.



3. Agite o frasco novamente. Deixe a suspensão pousar por alguns minutos.



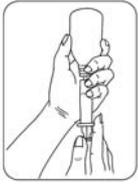
4. Adicione água filtrada novamente, em pequenas porções, até que a suspensão reconstituída atinja a ponta da seta assinalada do rótulo.



5. Coloque o bico adaptador no frasco, certificando-se de que esteja bem encaixado.



6. Insira a seringa dosadora no bico adaptador e puxe-a até a dose recomendada pelo seu médico. Administre o produto fechando bem o frasco após o uso.



7. A suspensão reconstituída deve ser conservada ao abrigo do calor, sob refrigeração, e descartar a porção não utilizada após 14 dias.



8. Lembre-se de agitar bem o frasco antes de cada nova administração.



SUPERDOSAGEM

Doses únicas de 5000 mg/kg administradas em animais nos estudos toxicológicos não tiveram conseqüências sérias ou letais.

A cefprozila é eliminada primariamente pelos rins. Em caso de superdosagem severa, especialmente em pacientes com a função renal comprometida, a hemodiálise ajudará a remover a cefprozila do organismo.

PACIENTES IDOSOS

A média da área sob a curva de concentração plasmática de cefprozila vs. tempo observada em pacientes idosos (maiores de 65 anos) é aproximadamente 35 a 60% maior do que de jovens adultos e aproximadamente 15 a 20% maior no sexo feminino que no masculino.

ARMAZENAMENTO/ESTABILIDADE

CEFZIL comprimidos: manter a embalagem bem fechada e protegida da umidade. Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

CEFZIL pó para suspensão oral: antes da reconstituição, conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Manter o frasco bem fechado. Para reconstituição do produto, ver item **Modo de usar**. Após reconstituição, armazenar sob refrigeração, e descartar a porção não utilizada após 14 dias.

nº do lote, data de validade e de fabricação: vide cartucho



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS – 1.0180.0155

Farm. Bioq. Resp.:
Dra. Tathiane Aoqui de Souza
CRF-SP nº 26.655

Fabricado por:
Mead Johnson de México, S. de R.L. de C.V..
Tlacopac – D.F. - México

Importado e distribuído por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07-Indústria Brasileira.