

Zinacef® 750mg IM/IV**cefuroxima sódica****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Frasco-ampola contendo 750mg de cefuroxima na forma de pó com coloração branca e amarelo-clara, acompanhado de uma ampola contendo 6 ml de água bidestilada, para administração intramuscular ou intravenosa.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

cefuroxima (como sal sódico)750mg

Cada frasco-ampola contém 42mg de sódio (1,8mEq.)

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Mantenha o produto em sua embalagem original, conservando-o abaixo de 25°C, protegido da luz.

PRAZO DE VALIDADE

O prazo de validade é de 24 meses contados a partir da data de fabricação, que se encontra impressa na embalagem externa do produto, juntamente com o número do lote. Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser o obtido.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

Propriedades farmacodinâmicas: Zinacef® (cefuroxima) é um antibiótico bactericida resistente à maioria das beta-lactamases, ativo contra extensa gama de microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos.

BACTERIOLOGIA

A cefuroxima é um efetivo e bem caracterizado agente antibacteriano, apresentando atividade bactericida contra uma larga margem de patógenos comuns, incluindo linhagens produtoras de beta-lactamase. A cefuroxima possui boa estabilidade à beta-lactamase bacteriana, e conseqüentemente é ativo contra a maioria das linhagens resistentes à ampicilina e à amoxicilina.

A ação bactericida da cefuroxima resulta da inibição da síntese da parede celular bacteriana através da ligação às proteínas-alvo essenciais.

Zinacef® é geralmente ativo contra os seguintes microorganismos *in vitro*:

Aeróbios Gram-negativos

Escherichia coli; *Klebsiella sp.*, *Proteus mirabilis*, *Providencia sp.*, *Proteus rettgeri*, *Haemophilus influenzae* (incluindo linhagens resistentes à ampicilina), *Haemophilus parainfluenzae* (incluindo linhagens resistentes à ampicilina), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (incluindo linhagens produtoras e não-produtoras de penicilinase), *Neisseria meningitidis* e *Salmonellae sp.*

Aeróbios Gram-positivos

Staphylococcus aureus e *Staphylococcus epidermidis* (incluindo linhagens produtoras de penicilinase, mas excluindo as linhagens resistentes à meticilina), *Streptococcus pyogenes* (e outros estreptococos beta-hemolíticos), *Streptococcus* do Grupo B (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus mitis* (grupo viridans) e *Bordetella pertussis*.

Anaeróbios

Cocos Gram-negativos e Gram-positivos (incluindo espécies de *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*).

Bacilos Gram-positivos (incluindo muitas espécies de *Clostridium*) e Bacilos Gram-negativos (incluindo espécies de *Bacteróides* e *Fusobacterium*), *Propionibacterium spp.*

Outros microorganismos

Borrelia burgdorferi.

Os seguintes microorganismos não são sensíveis ao Zinacef®:

Clostridium difficile, *Pseudomonas sp.*, *Campylobacter sp.*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Listeria monocytogenes*, linhagens de *Staphylococcus aureus* e de *Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina, e de *Legionella sp.*

Algumas linhagens dos seguintes microorganismos não são sensíveis ao Zinacef®:

Enterococcus (Streptococcus) faecalis, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, *Serratia sp.*, *Bacteroides fragilis*.

In vitro, demonstrou-se que as atividades combinadas do **Zinacef®** e aminoglicosídeos são no mínimo aditivas, com evidência ocasional de sinergismo.

Propriedades farmacocinéticas: níveis séricos máximos de cefuroxima são atingidos 30 a 45 minutos após a administração intramuscular do **Zinacef®**. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 70 minutos, tanto após a injeção intramuscular como intravenosa. Nas primeiras semanas de vida, a meia-vida plasmática da cefuroxima pode ser de 3 a 5 vezes maior do que a do adulto. A administração concomitante de probenecida produz um pico sérico elevado e prolonga a excreção do antibiótico.

A recuperação da droga inalterada na urina é praticamente completa (85-90%) nas 24 horas que se seguem à administração, sendo a maior parte eliminada nas primeiras 6 horas. A cefuroxima não é metabolizada e é excretada através dos túbulos renais e por filtração glomerular.

Concentrações superiores aos níveis inibitórios mínimos para patógenos comuns podem ser atingidas nos ossos, líquido sinovial e humor aquoso. **Zinacef®** atravessa a barreira

hematoencefálica quando as meninges estão inflamadas. A ligação da cefuroxima às proteínas plasmáticas varia de 33 a 50%, dependendo da metodologia usada.

Os níveis séricos de cefuroxima podem ser reduzidos por diálise.

Os frascos com o pó seco devem ser conservados em lugar fresco (abaixo de 25°C) e protegidos da luz.

Zinacef® não deve ser misturado a antibióticos aminoglicosídeos na mesma seringa.

As suspensões reconstituídas de **Zinacef®** para injeção intramuscular, bem como as soluções aquosas para injeção intravenosa direta, retêm sua potência durante pelo menos 5 horas, se conservadas a 25°C, e por 48 horas, se mantidas sob refrigeração. Durante o período de conservação, a cor das soluções ou das suspensões pode tornar-se mais intensa. **Zinacef®** é compatível com os líquidos mais comumente utilizados para infusão intravenosa.

O pH da solução de bicarbonato de sódio a 2,7% p/v afeta consideravelmente a cor da solução, não sendo, portanto, recomendada para diluição do **Zinacef®**. Todavia, se necessário, para pacientes que estejam recebendo o bicarbonato de sódio por infusão, o **Zinacef®** poderá ser introduzido através da borracha do equipo.

Compatibilidade

1,5 g de **Zinacef®** reconstituído com 15ml de água estéril para injeções pode ser adicionado ao metronidazol injetável (500mg/100ml) e ambos retêm sua potência por até 24 horas abaixo de 25°C, protegido da luz.

1,5g de **Zinacef®** é compatível com 1g de azlocilina (em 15ml), ou 5g (em 50ml) por até 24 horas se mantido a 4°C, ou 6 horas abaixo de 25°C.

Zinacef® (5mg/ml) em xilitol injetável a 5% p/v ou 10% p/v pode ser armazenado durante até 24 horas a 25°C.

Zinacef® é também compatível com soluções aquosas contendo cloridrato de lidocaína em concentrações de até 1%.

Sua potência se mantém por períodos de até 24 horas à temperatura ambiente em:

- Cloreto de sódio 0,9% p/v, BP (British Pharmacopoeia – Farmacopéia Britânica).
- Glicose a 5% BP.
- Cloreto de sódio 0,18% p/v + glicose 4% BP.
- Glicose a 5% e cloreto de sódio 0,9%.
- Glicose a 5% e cloreto de sódio 0,45%.
- Glicose a 5% e cloreto de sódio 0,225%.
- Glicose a 10%.
- Açúcar invertido a 10% em água para injeção.
- Solução de Ringer USP (United States Pharmacopoeia – Farmacopéia dos Estados Unidos).
- Solução de Ringer com lactato USP.
- Lactato de sódio M/6.
- Solução de Hartmann (solução de lactato de sódio composto).

A estabilidade do **Zinacef®** em solução de cloreto de sódio 0,9% p/v em solução de glicose a 5% não é afetada pela presença de fosfato sódico de hidrocortisona.

Zinacef® tem demonstrado ser compatível até 24 horas em temperatura ambiente quando misturado em infusão intravenosa com heparina (10 e 50 unidades/ml) em cloreto de sódio 0,9% e com cloreto de potássio (10 e 40 mEqL) em cloreto de sódio 0,9%.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Zinacef® é um antibiótico cefalosporínico bactericida, resistente à maioria das beta-lactamases e ativo contra uma ampla gama de organismos Gram positivos e Gram-negativos.

Zinacef® é indicado para o tratamento de infecções, antes mesmo da identificação do patógeno ou quando este mostra se sensível.

As indicações incluem:

- Infecções do trato respiratório; por exemplo, bronquites aguda e crônica, bronquiectasia infectada, pneumonia bacteriana, abscesso pulmonar e infecções pós-operatórias do tórax.
- Infecções do ouvido, nariz e garganta; por exemplo, sinusite, tonsilite, faringite e otite média.
- Infecções de trato urinário; por exemplo, pielonefrite aguda e crônica, cistite e bacteriúria assintomática.
- Infecções de tecidos moles; por exemplo, celulite, erisipela e infecções de feridas.
- Infecções de juntas e ossos; por exemplo, osteomielite e artrite séptica.
- Infecções ginecológicas, obstétricas e doenças inflamatórias pélvicas.
- Gonorréia, particularmente quando a penicilina não é adequada.
- Outras infecções incluindo septicemia, meningite e peritonite.
- Profilaxia contra infecção nas cirurgias abdominal, pélvica, ortopédica, cardíaca, pulmonar, esofágica e vascular, onde existe elevado risco de infecção.

Geralmente **Zinacef®** é eficaz isoladamente, porém, quando necessário, pode ser usado em associação com um antibiótico aminoglicosídeo, ou em conjunto com metronidazol (oralmente, por supositório ou injetável), especialmente para a profilaxia em cirurgia ginecológica ou colônica.

A cefuroxima também está disponível como o éster axetil (**Zinnat®**) para administração oral. Isso permite o uso de terapia seqüencial com o mesmo antibiótico, quando está clinicamente indicada a alteração de terapia parenteral para oral. Se for usado, quando necessário, antes da terapia oral com **Zinnat®** (axetilcefuroxima), **Zinacef®** é eficaz no tratamento da pneumonia e das exacerbações agudas de bronquite crônica.

CONTRA-INDICAÇÕES

Este produto está contra-indicado em pessoas que apresentem hipersensibilidade a antibióticos cefalosporínicos.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Recomenda-se cuidado especial para os pacientes que já experimentaram reação anafilática à penicilina ou outros beta-lactâmicos.

Recomenda-se cautela na administração de antibióticos cefalosporínicos em doses elevadas, quando o paciente estão em uso concomitante de diuréticos potentes, como a furosemida, e com aminoglicosídeos, uma vez que há suspeita de que tais associações afetem adversamente a função renal. A função renal deve ser monitorada nestes pacientes, nos idosos e naqueles com disfunção renal pré-existente.

Assim como em outros regimes terapêuticos usados no tratamento da meningite, foi relatada perda de audição de leve a moderada em número reduzido de pacientes pediátricos tratados com **Zinacef®**. Também foi notada uma persistência de culturas de líquido cérebro-espinhal positivas para *Haemophilus influenzae* em 18-36 horas após a injeção de **Zinacef®**, assim como em outras antibioticoterapias, entretanto a relevância clínica destes achados é desconhecida.

Assim como acontece com outros antibióticos, o uso de **Zinacef®** pode resultar no crescimento de *Candida*. O uso prolongado pode também resultar no crescimento de outros microrganismos não suscetíveis (por ex.: *Enterococcus*, *Clostridium difficile*), o que pode requerer a interrupção do tratamento.

Em um regime de terapia seqüencial o tempo de troca para a terapia oral é determinado pela gravidade da infecção, o estado clínico do paciente e a susceptibilidade dos patógenos envolvidos. Se não houver melhora clínica em 72 horas, deve ser mantido o tratamento parenteral.

Gravidez e lactação: embora não haja evidência experimental de efeitos embriopáticos ou teratogênicos atribuíveis ao **Zinacef®**, deve-se ter precaução, tal como para com qualquer medicamento quando do seu emprego em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

Assim como com outros antibióticos, **Zinacef®** pode afetar a flora intestinal, resultando em uma menor reabsorção de estrógeno e redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.

Zinacef® não interfere com os testes enzimáticos para glicosúria.

Pode ser observada ligeira interferência nos métodos baseados na redução do cobre (Benedict, Fehling, Clinitest), sem induzir, contudo, resultados falso-positivos, como pode ocorrer com outras cefalosporinas.

Recomenda-se usar os métodos da glicose oxidase ou glicoquinase para se determinar os níveis de glicose sangüínea em pacientes usando **Zinacef®**.

Este antibiótico não interfere no método do picrato alcalino para dosagem de creatinina.

REAÇÕES ADVERSAS

As categorias de freqüência utilizadas para classificar as reações adversas abaixo são estimadas, já que para a maioria das reações não existem dados suficientes disponíveis para se calcular a incidência. Além disso, a incidência das reações adversas associadas ao **Zinacef®** pode variar de acordo com a indicação.

Dados de estudos clínicos foram usados para determinar a freqüência das reações adversas de muito comum a raras. As freqüências utilizadas para todos os outros efeitos indesejáveis (por ex., os que ocorrem <1/1000) foram determinadas principalmente utilizando-se dados de pós-comercialização, e se referem à taxa de relatos ao invés de uma freqüência real. A seguinte convenção é utilizada para a classificação da freqüência: muito comum (>1/10), comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1000, <1/100), raro (>1/10000, <1/1000) e muito raro (<1/10000).

Infecções e Infestações

Raro: crescimento de *Candida*.

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

Comum: neutropenia, eosinofilia.

Incomum: leucopenia, redução da concentração de hemoglobina, teste de Coomb's positivo.

Raro: trombocitopenia.

Muito raro: anemia hemolítica.

Cefalosporinas tendem a ficarem adsorvidas na superfície das membranas dos glóbulos vermelhos e reagem com anticorpos direcionados contra a droga para produzir um teste de Coomb's positivo (o que pode interferir com testes de compatibilidade de sangue) e muito raramente anemia hemolítica.

Distúrbios do Sistema Imune

Reações de hipersensibilidade, incluindo:

Incomum: *rash* cutâneo, urticária e prurido.

Raro: febre medicamentosa.

Muito raro: nefrite intersticial, anafilaxia, vasculite cutânea.

(Veja também *Distúrbios da pele e tecido subcutâneo* e *Distúrbios renais e urinários*).

Distúrbios Gastrointestinais

Incomum: desconforto gastrointestinal.

Muito raro: colite pseudomembranosa.

Distúrbios Hepatobiliares

Comum: aumento transitório das enzimas hepáticas.

Incomum: aumento transitório da bilirrubina.

Aumentos transitórios das enzimas hepáticas ou da bilirrubina podem ocorrer, particularmente em pacientes com doença hepática pré-existente, mas não existem evidências de dano ao fígado.

Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos

Muito raro: eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica e Síndrome de Stevens-Johnson.

(Veja também *Distúrbios do sistema imune*).

Distúrbios Renais e Urinários

Muito raro: elevações na creatinina sérica, elevações no nitrogênio (uréia) sanguíneo e redução do *clearance* de creatinina.

(Veja também *Distúrbios do sistema imune*).

Distúrbios Gerais e no Local da Administração

Comum: reações no local da injeção que podem incluir dor e tromboflebite.

Dor no local de administração da injeção intramuscular é mais provável em altas doses, entretanto é improvável que este seja um motivo para descontinuar o tratamento.

POSOLOGIA**Recomendações gerais**

Adultos: muitas infecções respondem ao tratamento com 750mg três vezes ao dia, através de injeções intramusculares ou intravenosas. Para infecções de maior gravidade, a dose poderá ser elevada para 1,5g três vezes ao dia, por via intravenosa. A frequência das injeções intramusculares ou intravenosas pode ser aumentada, se necessário, para 4 administrações diárias (a cada 6 horas), somando doses diárias totais de 3g a 6 g.

Lactentes e crianças: 30 a 100mg/kg/dia, divididos em três ou quatro doses. A dose de 60mg/kg/dia é normalmente satisfatória para a maioria das infecções.

Recém-nascidos: 30 a 100mg/kg/dia divididos em duas ou três doses. Nas primeiras semanas de vida, a meia-vida sérica da cefuroxima pode ser três a cinco vezes a observada no adulto.

Gonorréia

Adultos: administrar uma dose única de 1,5g, em duas injeções I.M. de 750mg em locais de aplicação diferentes, como, por exemplo, em cada nádega.

Meningite:

Zinacef® é adequado como terapia única na meningite bacteriana devido à sensibilidade das linhagens.

Adultos: 3g I.V. de 8 em 8 horas.

Lactentes e crianças: 150-250mg/kg/dia I.V. divididos em três ou quatro doses.

Recém-nascidos: a dose recomendada é de 100mg/kg/dia I.V.

Na profilaxia

A dose usual é 1,5g por via intravenosa com a indução da anestesia para cirurgias abdominais pélvicas e ortopédicas. Esta dose pode ser suplementada com duas doses de 750mg I.M. 8 e 16 horas após a primeira dose.

Em cirurgias cardíacas, pulmonares, esofágicas e vasculares, a dose usual é 1,5g I.V. com a indução da anestesia e complementada com 750mg três vezes ao dia nas próximas 24 a 48 horas.

Na substituição total de articulações, 1,5g de cefuroxima em pó seco pode ser misturado com o conteúdo de uma embalagem do cimento do polímero de metacrilato de metila antes de adicionar o monômero líquido.

Na terapia sequencial

Adultos

A duração tanto da terapia parenteral quanto da oral, é determinada pela gravidade da infecção e pelo estado clínico do paciente.

Pneumonia: 1,5g de **Zinacef®**, duas ou três vezes ao dia, por via intramuscular ou intravenosa, por um período de 48-72h, seguida por uma dose 500mg duas vezes ao dia, do éster axetilcefuroxima (**Zinnat®**), por um período de 7-10 dias.

Exacerbações agudas de bronquite crônica: 750mg de **Zinacef®**, duas ou três vezes ao dia, por via intramuscular ou intravenosa, por um período de 48-72h; seguida por 500mg 2 vezes ao dia do éster axetilcefuroxima (**Zinnat®**), por 5-10 dias.

Na insuficiência renal

A exemplo dos demais antibióticos excretados pelos rins, nos pacientes portadores de insuficiência renal importante recomenda-se reduzir a dose do **Zinacef®** a fim de compensar a excreção mais lenta.

Não é necessário reduzir a dose padrão (750mg; 1,5g três vezes ao dia) até que o *clearance* de creatinina chegue a 20ml/min ou menos.

Nos casos de insuficiência renal importante (*clearance* de creatinina de 10 – 20ml/min), é recomendado 750mg duas vezes ao dia e, nos casos de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 10 ml/min), uma única dose diária de 750mg será satisfatória.

Nos pacientes sob hemodiálise deve-se administrar uma dose suplementar de 750mg I.M. ou I.V. ao final de cada procedimento. Em adição ao uso parenteral, a cefuroxima pode ser incorporada ao fluido de diálise peritoneal (geralmente 250mg para cada 2 litros de fluido de diálise).

Para pacientes com falência renal em hemodiálise arteriovenosa contínua ou hemofiltração de alto fluxo em unidades de terapia intensiva, são apropriadas doses de 750mg duas vezes ao dia. Para hemofiltração de baixo fluxo siga a dosagem recomendada para insuficiência renal.

Posologia de Zinacef® para adultos com insuficiência renal	
<i>clearance</i> de creatinina	Dose máxima
10-20 ml/min (insuficiência renal importante)	750mg duas vezes ao dia
<10 ml/min (insuficiência renal grave)	750mg uma vez ao dia

ADMINISTRAÇÃO

Intramuscular: adicionar ao **Zinacef®** 3 ml de água bidestilada para injeção. Agitar delicadamente até que se forme uma suspensão opaca.

Intravenosa: dissolver **Zinacef®** em, no mínimo, 6 ml de água bidestilada.

Infusão Intravenosa: dissolver 1,5 g de Zinacef® em 15 ml de água para injeção. A seguir, a solução reconstituída deve adicionada a 50 ou 100 ml de um líquido para infusão compatível (*Ver Propriedades Farmacocinéticas*). Estas soluções podem ser administradas diretamente na veia ou introduzidas em uma entrada apropriada do equipo de perfusão, caso o paciente esteja recebendo líquidos por via parenteral.

SUPERDOSAGEM

A superdosagem de cefalosporinas pode causar irritação cerebral e pode levar à convulsões.

Os níveis séricos de Zinacef® podem ser reduzidos através da diálise peritoneal ou hemodiálise.

Nº do lote, data de Fabricação e data de Validade: Vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A

37135, Verona, Via Alessandro Fleming, 2 – Verona – Itália

Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

MS: 1.0107.0221

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ N° 5522

BL_zinacef_GDS28_IPI05_v1Morrys.doc

*Serviço de Atendimento
Ao Consumidor
0800 701 22 33
Discagem Direta Gratuita*