

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zoref 250 mg comprimidos revestidos por película
Zoref 500 mg comprimidos revestidos por película
Zoref 125 mg/5 ml granulado para suspensão oral
Zoref 250 mg/5 ml granulado para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zoref 250 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 250 mg de cefuroxima, sob a forma de cefuroxima axetil.
Excipientes:
Para-hidroxibenzoato de metilo 0,07 mg
Para-hidroxibenzoato de propilo 0,06 mg

Zoref 500 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 500 mg de cefuroxima, sob a forma de cefuroxima axetil.
Excipientes:
Para-hidroxibenzoato de metilo 0,18 mg
Para-hidroxibenzoato de propilo 0,15 mg

Zoref 125 mg/5 ml granulado para suspensão oral
Cada ml de suspensão reconstituída do frasco multidose contém 30 mg de cefuroxima, sob a forma de cefuroxima axetil
Excipientes:
Cada ml de suspensão reconstituída do frasco multidose contém:
Aspartamo (E951) 4,2 mg
Sacarose 612,4 mg

Zoref 250 mg/5 ml granulado para suspensão oral
Cada ml de suspensão reconstituída do frasco multidose contém 60 mg de cefuroxima, sob a forma de cefuroxima axetil
Excipientes:
Cada ml de suspensão reconstituída do frasco multidose contém
Aspartamo (E951) 9,0 mg
Sacarose 457,8 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película de 250 mg, 500 mg
Comprimido revestido por película (comprimido)
Comprimidos brancos a esbranquiçados, em forma de cápsula, biconvexos e gravados numa das faces com a impressão GX ES7 (Zoref 250 mg) e GX EG2 (Zoref 500 mg)

Granulado para suspensão oral de 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml
Granulado para suspensão oral
Zoref 125 mg/5 ml
Grânulos esbranquiçados que após reconstituição originam uma suspensão branca a amarela clara.
Zoref 250 mg/5 ml
Grânulos brancos a esbranquiçados que após reconstituição originam uma suspensão branca a amarela clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zoref é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos e crianças a partir dos 3 meses de idade (ver secções 4.4 e 5.1).

Amigdalite e faringite estreptocócicas agudas.
Sinusite bacteriana aguda.
Otite média aguda.
Exacerbações agudas de bronquite crónica.
Cistite.
Pielonefrite.
Infeções cutâneas e dos tecidos moles não complicadas.
Tratamento da doença de Lyme no estadio inicial.

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A duração habitual do tratamento é de sete dias (podendo variar de cinco a dez dias).

Tabela 1. Adultos e crianças (≥ 40 kg)

Indicação	Dosagem
Amigdalite e faringite agudas, sinusite bacteriana aguda	250 mg duas vezes por dia

Otite média aguda	500 mg duas vezes por dia
Exacerbações agudas de bronquite crónica	500 mg duas vezes por dia
Cistite	250 mg duas vezes por dia
Pielonefrite	250 mg duas vezes por dia
Infeções cutâneas e dos tecidos moles não complicadas	250 mg duas vezes por dia
Doença de Lyme	500 mg duas vezes por dia durante 14 dias (variando entre 10 a 21 dias)

Tabela 2. Crianças (<40 kg)

Indicação	Dosagem
Amigdalite e faringite agudas, sinusite bacteriana aguda	10 mg/kg duas vezes por dia até um máximo de 125 mg duas vezes por dia
Crianças com dois ou mais anos de idade com otite média ou, quando apropriado, com infeções mais graves	15 mg/kg duas vezes por dia até um máximo de 250 mg duas vezes por dia
Cistite	15 mg/kg duas vezes por dia até um máximo de 250 mg duas vezes por dia
Pielonefrite	15 mg/kg duas vezes por dia, até um máximo de 250 mg duas vezes por dia durante 10 a 14 dias
Infeções cutâneas e dos tecidos moles não complicadas	15 mg/kg duas vezes por dia até um máximo de 250 mg duas vezes por dia
Doença de Lyme	15 mg/kg duas vezes por dia, até um máximo de 250 mg duas vezes por dia durante 14 dias (10 a 21 dias)

Não existe experiência sobre a utilização de Zoref em crianças com menos de 3 meses de idade.

Os comprimidos de cefuroxima axetil e o granulado para suspensão oral de cefuroxima axetil não são bioequivalentes e não são substituíveis numa base miligrama-por-miligrama (ver secção 5.2).

Granulado para suspensão oral de 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml

Em lactentes (desde os 3 meses de idade) e crianças com uma massa corporal inferior a 40 kg, pode ser preferível ajustar a dosagem de acordo com o peso ou a idade. A dose em lactentes e crianças com idade compreendida entre os 3 meses e os 18 anos é de 10 mg/kg duas vezes por dia para a maioria das infeções, até um máximo de 250 mg por dia. Na otite média ou em infeções mais graves a dose recomendada é de 15 mg/kg duas vezes por dia até um máximo de 500 mg por dia.

As próximas duas tabelas, divididas por grupo etário, servem como orientação para a administração simplificada, por exemplo através da colher-medida (5 ml) se fornecida, para as suspensões multidose de 125 mg/5 ml ou 250 mg/5 ml.

Tabela 3. Dosagem de 10 mg/kg para a maioria das infeções

Idade	Dose (mg) duas vezes por dia	Volume por dose (ml)	
		125 mg	250 mg
3 a 6 meses	40 a 60	2,5	-
6 meses a 2 anos	60 a 120	2,5 a 5	-
2 a 18 anos	125	5	2,5

Tabela 4. Dosagem de 15 mg/kg para a otite média e para infeções mais graves

Idade	Dose (mg) duas vezes por dia	Volume por dose (ml)	
		125 mg	250 mg
3 a 6 meses	60 a 90	2,5	-
6 meses a 2 anos	90 a 180	5 a 7,5	2,5
2 a 18 anos	180 a 250	7,5 a 10	2,5 a 5

Compromisso renal

A segurança e a eficácia da cefuroxima axetil em doentes com compromisso renal não foram ainda estabelecidas. A cefuroxima é excretada principalmente pelos rins. Em doentes com a função renal marcadamente comprometida recomenda-se uma redução da dosagem de cefuroxima para compensar a sua excreção mais lenta. A cefuroxima é removida eficazmente por diálise.

Tabela 5. Doses recomendadas de Zoref no compromisso renal

Depuração da creatinina	T _{1/2} (h)	Dosagem recomendada
≥30 ml/min/1,73 m ²	1,4 – 2,4	não é necessário ajuste posológico, dose padrão de 125 mg a 500 mg administrada duas vezes por dia
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	dose individual padrão administrada a cada 24 horas
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	dose individual padrão administrada a cada 48 horas
Durante a hemodiálise	2-4	uma única dose individual padrão adicional deve ser administrada no final de cada diálise

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso hepático. Uma vez que a cefuroxima é eliminada principalmente pelo rim, é expectável que a presença de disfunção hepática não tenha efeito na farmacocinética da cefuroxima.

Modo de administração

Comprimidos revestidos por película de 250 mg, 500 mg

Via oral

Zoref comprimidos deve ser tomado após as refeições para uma absorção ótima.

Os comprimidos de Zoref não devem ser esmagados e, como tal, são inadequados para o tratamento de doentes que não consigam deglutir comprimidos. Em crianças, pode utilizar-se Zoref suspensão oral.

Granulado para suspensão oral de 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml

Via oral

Para uma absorção ótima, a suspensão de cefuroxima axetil deve ser tomada com alimentos.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Dependendo da dosagem, existem outras apresentações disponíveis.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à cefuroxima ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com hipersensibilidade conhecida aos antibióticos cefalosporínicos.

Antecedentes de hipersensibilidade grave (por ex. reação anafilática) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (penicilinas, monobactams e carbapenems).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Recomenda-se precaução especial em doentes que manifestaram uma reação alérgica às penicilinas ou a outros antibióticos beta-lactâmicos uma vez que existe o risco de sensibilidade cruzada. Como com todos os agentes antibacterianos beta-lactâmicos, têm sido notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais. No caso de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com cefuroxima deve ser descontinuado imediatamente e devem ser iniciadas as medidas de emergência adequadas.

Antes de iniciar o tratamento, deve estabelecer-se se o doente tem antecedentes de reações de hipersensibilidade graves à cefuroxima, a outras cefalosporinas ou a qualquer outro tipo de agente beta-lactâmico. Deve ter-se precaução quando a cefuroxima é administrada a doentes com antecedentes de hipersensibilidade não grave a outros agentes beta-lactâmicos.

Reação de Jarisch-Herxheimer

Tem sido observada a reação de Jarisch-Herxheimer após o tratamento da doença de Lyme com cefuroxima axetil. Esta resulta diretamente da atividade bactericida da cefuroxima axetil na bactéria que causa a doença de Lyme, a espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Os doentes devem ser tranquilizados de que esta é uma consequência comum e normalmente autolimitada do tratamento da doença de Lyme com antibiótico (ver secção 4.8).

Crescimento excessivo de micro-organismos não sensíveis

Como com outros antibióticos, o uso da cefuroxima axetil pode resultar no crescimento excessivo de *Candida*. O uso prolongado pode também resultar num crescimento excessivo de outros micro-organismos não sensíveis (por ex. enterococos e *Clostridium difficile*), o que pode requerer a interrupção do tratamento (ver secção 4.8).

Tem sido notificada colite pseudomembranosa associada a agente antibacteriano com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a cefuroxima, podendo variar em termos de gravidade, desde ligeira até poder colocar a vida em risco. Este diagnóstico deve ser considerado em doentes com diarreia durante ou após a administração de cefuroxima (ver secção 4.8). Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com cefuroxima e a administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam o peristaltismo (ver secção 4.8).

Interferência com os testes de diagnóstico

O desenvolvimento de um teste de Coombs positivo em associação com o uso de cefuroxima pode interferir na comparação cruzada com sangue (ver secção 4.8).

Como pode ocorrer um resultado falso negativo no teste do ferricianeto, recomenda-se que sejam usados tanto o método da glucose oxidase como o da hexoquinase na determinação dos níveis de glucose no sangue/plasma nos doentes a tomar cefuroxima axetil.

Informação importante sobre os excipientes

Comprimidos revestidos por película de 250 mg, 500 mg
Zoref comprimidos contém parabenos, que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Granulado para suspensão oral de 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml

O conteúdo de sacarose da suspensão e do granulado de cefuroxima axetil deve ser tido em consideração quando se está a tratar doentes diabéticos e devem ser dados os conselhos apropriados.

Granulado para suspensão oral de 125 mg/5 ml
Contém 3 g de sacarose por cada 5 ml de dose

Granulado para suspensão oral de 250 mg/5 ml

Contém 2,3 g de sacarose por cada 5 ml de dose

A suspensão de cefuroxima axetil contém aspartamo, que é uma fonte de fenilalanina, e como tal deve ser usada com precaução em doentes com fenilcetonúria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os fármacos que reduzem a acidez gástrica podem diminuir a biodisponibilidade da cefuroxima axetil quando comparada com aquela obtida em jejum e tendem a anular o efeito da absorção aumentada após as refeições.

A cefuroxima axetil pode afetar a flora intestinal, levando a uma baixa reabsorção do estrogénio e reduzindo a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

A cefuroxima é excretada através de filtração glomerular e secreção tubular. A administração concomitante de probenecida não é recomendada. A administração concomitante de probenecida aumenta significativamente a concentração máxima, a área sob a curva concentração soro-tempo e a semivida de eliminação da cefuroxima.

O uso concomitante com anticoagulantes orais pode provocar uma elevação do INR.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados sobre o uso de cefuroxima em mulheres grávidas. Estudos em animais não demonstraram efeitos nefastos na gravidez, desenvolvimento fetal ou embrionário, parto ou desenvolvimento pós-natal. Zoref apenas deve ser prescrito a mulheres grávidas se o benefício superar o risco.

Amamentação

A cefuroxima é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Não são esperados efeitos adversos nas doses terapêuticas, embora não se possa excluir o risco de diarreia e infeção fúngica das membranas mucosas. A amamentação pode ter de ser descontinuada devido a estes efeitos. A possibilidade de sensibilização deve ser tida em

conta. A cefuroxima só deve ser utilizada durante a amamentação após uma avaliação do benefício/risco feita pelo médico responsável.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos da cefuroxima axetil na fertilidade em humanos. Estudos reprodutivos em animais não demonstraram quaisquer efeitos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, como este medicamento pode causar tonturas, os doentes devem ser alertados para agir com precaução quando estiverem a conduzir ou a utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentes são o crescimento excessivo de *Candida*, eosinofilia, cefaleias, tonturas, distúrbios gastrointestinais e um aumento transitório das enzimas hepáticas.

As categorias de frequência atribuídas às reações adversas descritas de seguida são estimadas, uma vez que não estão disponíveis dados adequados para o cálculo da incidência da maior parte das reações (por exemplo dos estudos controlados por placebo). Adicionalmente, a incidência das reações adversas associadas à cefuroxima axetil pode variar de acordo com a indicação terapêutica.

Foram utilizados dados de estudos clínicos de grande dimensão para determinar a frequência dos efeitos indesejáveis muito frequentes a raros. As frequências atribuídas a todos os outros efeitos indesejáveis (isto é, aqueles que ocorrem a uma frequência < 1/10.000) foram determinadas principalmente através de dados de pós-comercialização e referem-se a uma taxa de notificação em vez de a uma frequência real. Não estavam disponíveis dados de ensaios controlados por placebo. Quando as incidências foram calculadas a partir de dados de ensaios clínicos, estas foram baseadas em dados relativos ao fármaco (avaliados pelos investigadores). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas relacionadas com o tratamento, a todos os níveis, estão listadas de seguida através das classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA, frequência e nível de gravidade. A seguinte convenção tem sido utilizada na classificação da frequência: muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$, < 1/10, pouco frequentes $\geq 1/1.000$, < 1/100; raros $\geq 1/10.000$, < 1/1.000; muito raros < 1/10.000 e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	crescimento excessivo de <i>Candida</i>		crescimento excessivo de <i>Clostridium difficile</i>
Doenças do sangue e do sistema linfático	eosinofilia	teste de Coombs positivo, trombocitopenia, leucopenia (por vezes profunda)	anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário			febre medicamentosa, doença do soro, anafilaxia, reação de Jarisch-Herxheimer
Doenças do sistema nervoso	cefaleias, tonturas		
Doenças gastrointestinais	diarreia, náuseas, dor abdominal	vómitos	colite pseudomembranosa (ver secção 4.4)
Afeções hepatobiliares	aumentos transitórios dos níveis das enzimas hepáticas		icterícia (predominantemente colestática), hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		erupções cutâneas	urticária, prurido, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (necrólise exantemática) (ver Doenças do sistema imunitário), edema angioneurótico

Descrição de reações adversas selecionadas

As cefalosporinas, como classe, tendem a ser absorvidas para a superfície das membranas dos glóbulos vermelhos e reagem com os anticorpos contra o medicamento, produzindo um teste de Coombs positivo (o que pode interferir com a comparação cruzada com sangue) e muito raramente podem causar anemia hemolítica.

Têm sido observados aumentos transitórios das enzimas hepáticas no soro que são normalmente reversíveis.

População pediátrica

O perfil de segurança da cefuroxima axetil em crianças é consistente com o perfil nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: + 351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode originar sequelas neurológicas incluindo encefalopatia, convulsões e coma. Podem ocorrer sintomas de sobredosagem se a dose não for reduzida adequadamente em doentes com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Os níveis séricos da cefuroxima podem ser reduzidos por hemodiálise e diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, 1.1.2.2 cefalosporinas de 2ª geração, código ATC: J01DC02

Mecanismo de ação

A cefuroxima axetil é hidrolisada no antibiótico ativo, a cefuroxima, pelas enzimas esterases.

A cefuroxima inibe a síntese da parede celular bacteriana, após fixação às proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Isto resulta na interrupção da biossíntese da parede celular (peptidoglicano), o que leva à lise celular e morte bacteriana.

Mecanismo de resistência

A resistência bacteriana à cefuroxima pode ser devida a um ou mais dos seguintes mecanismos:

hidrólise por beta-lactamases; incluindo (mas não limitada a) pelas beta-lactamases de largo espectro (ESBLs), e enzimas AmpC que podem ser induzidas ou estavelmente não reprimidas em certas espécies bacterianas aeróbias Gram-negativas;
 afinidade reduzida das proteínas de ligação à penicilina para a cefuroxima;
 impermeabilidade da membrana exterior, o que restringe o acesso da cefuroxima às proteínas de ligação à penicilina em bactérias Gram-negativas;
 bombas de efluxo bacterianas.

É expectável que os organismos que adquiriram resistência a outras cefalosporinas injetáveis sejam resistentes à cefuroxima.

Dependendo do mecanismo de resistência, os organismos com resistência adquirida às penicilinas podem demonstrar suscetibilidade reduzida ou resistência à cefuroxima.

Limites de suscetibilidade da cefuroxima axetil

Os limites de suscetibilidade da concentração mínima inibitória (CMI) estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

Micro-organismo	Limites de suscetibilidade (mg/l)	
	S	R
Enterobacteriaceae 1,2	≤8	>8
Staphylococcus spp.	Nota3	Nota3
Streptococcus A, B, C e G	Nota4	Nota4
Streptococcus pneumoniae	≤0,25	>0,5
Moraxella catarrhalis	≤0,125	>4
Haemophilus influenzae	≤0,125	>1
Limites de suscetibilidade não relacionados com as espécies 1	IE5	IE5

1 Os limites de suscetibilidade da cefalosporina para Enterobacteriaceae irão detetar todos os mecanismos de resistência clinicamente importantes (incluindo ESBL e AmpC mediada por plasmídeo). Algumas estirpes que produzem beta-lactamases são suscetíveis ou têm suscetibilidade intermédia às cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração com estes limites de suscetibilidade e devem ser reportadas quando encontradas, uma vez que a presença ou ausência de um ESBL em si não influencia a categorização da suscetibilidade. Em muitas áreas, é recomendada ou obrigatória a deteção e a caracterização de ESBL para efeitos de controlo de infeção.

2 Apenas ITU não complicadas (cistite) (ver secção 4.1).

3 A suscetibilidade dos estafilococos às cefalosporinas é inferida a partir da suscetibilidade à meticilina, exceto para a ceftazidima e cefixima e ceftibuteno, que não têm limites de suscetibilidade e que não devem ser usados para as infeções estafilocócicas.

4 A suscetibilidade beta-lactâmica dos estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A, B, C e G é inferida a partir da suscetibilidade à penicilina.

5 Não existe evidência suficiente de que as espécies em questão são um bom alvo para a terapêutica com o fármaco. Pode ser reportada uma CMI com um comentário mas sem ser acompanhada de uma categorização S ou R.

S=suscetível, R=resistente

Suscetibilidade microbiológica

A prevalência de resistência adquirida pode variar geográfica e temporalmente para as espécies selecionadas, pelo que é desejável que exista informação local sobre esta resistência, especialmente no tratamento de infeções graves. Se necessário, deverá procurar-se aconselhamento junto de um perito quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade da cefuroxima axetil em pelo menos alguns tipos de infeções é questionável.

A cefuroxima é geralmente ativa in vitro contra os seguintes micro-organismos.

Espécies habitualmente suscetíveis
Aeróbios gram-positivos: Staphylococcus aureus (suscetíveis à meticilina)* Staphylococcus coagulase negativa (suscetíveis à meticilina) Streptococcus pyogenes Streptococcus agalactiae
Aeróbios gram-negativos: Haemophilus influenzae Haemophilus parainfluenzae Moraxella catarrhalis
Espiroquetas: Borrelia burgdorferi
Micro-organismos para os quais a resistência adquirida pode constituir um problema

Aeróbios gram-positivos: Streptococcus pneumoniae
Aeróbios gram-negativos: Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Proteus spp. (outros para além de P. vulgaris) Providencia spp.
Anaeróbios Gram-positivos: Peptostreptococcus spp. Propionibacterium spp.
Anaeróbios Gram-negativos: Fusobacterium spp. Bacteroides spp.
Micro-organismos com resistência intrínseca
Aeróbios gram-positivos: Enterococcus faecalis Enterococcus faecium
Aeróbios gram-negativos: Acinetobacter spp. Campylobacter spp. Morganella morganii Proteus vulgaris Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens
Anaeróbios Gram-negativos: Bacteroides fragilis
Outros: Chlamydia spp. Mycoplasma spp. Legionella spp.

*Todos os S. aureus resistentes à meticilina são resistentes à cefuroxima.

5. 2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, a cefuroxima axetil é absorvida do trato gastrointestinal e rapidamente hidrolisada na mucosa intestinal e sangue, levando à libertação da

cefuroxima para a circulação. A absorção ótima ocorre quando é administrada logo após a refeição.

Após a administração dos comprimidos de cefuroxima axetil às refeições, os níveis séricos máximos ocorrem aproximadamente 2 a 3 horas depois (2,1 mcg/ml para uma dose de 125 mg, 4,1 mcg/ml para uma dose de 250 mg, 7,0 mcg/ml para uma dose de 500 mg e 13,6 mcg/ml para uma dose de 1000 mg). A velocidade de absorção da cefuroxima a partir da suspensão é reduzida quando comparada com os comprimidos, obtendo-se, mais tardiamente, níveis séricos máximos inferiores e uma biodisponibilidade sistémica reduzida (4 a 17% menos). A suspensão oral da cefuroxima axetil não foi bioequivalente aos comprimidos de cefuroxima axetil quando testada em adultos saudáveis e, como tal, não é substituível numa base miligrama-por-miligrama (ver secção 4.2). A farmacocinética da cefuroxima é linear no intervalo de dose oral de 125 a 1000 mg. Não ocorreu acumulação da cefuroxima após doses orais repetidas de 250 a 500 mg.

Distribuição

A ligação às proteínas tem sido relatada como 33 a 50%, dependendo da metodologia utilizada. Após uma dose única de um comprimido de 500 mg de cefuroxima axetil a 12 voluntários saudáveis, o volume aparente de distribuição foi de 50 l (CV%=28%). Podem atingir-se concentrações de cefuroxima em excesso dos níveis mínimos inibitórios para os agentes patogénicos comuns nas amígdalas, tecidos dos seios nasais, mucosa brônquica, osso, fluido pleural, fluido articular, fluido sinovial, fluido intersticial, biliar, expectoração e humor aquoso. A cefuroxima passa a barreira hematoencefálica quando as meninges estão inflamadas.

Biotransformação

A cefuroxima não é metabolizada.

Eliminação

A semivida sérica encontra-se entre 1 a 1,5 horas. A cefuroxima é excretada por filtração glomerular e secreção tubular. A depuração renal ocorre entre os 125 e os 148 ml/min/1,73 m².

Populações de doentes especiais

Género

Não foram observadas diferenças na farmacocinética da cefuroxima entre homens e mulheres.

Idosos

Não é necessária nenhuma precaução especial em idosos com uma função renal normal em doses até ao máximo normal de 1 g por dia. Os doentes idosos estão mais suscetíveis a ter uma função renal diminuída; como tal, a dose deve ser ajustada de acordo com a função renal dos idosos (ver secção 4.2).

Pediatria

Em lactentes mais velhos (com idade >3 meses) e em crianças, a farmacocinética da cefuroxima é similar à observada nos adultos.

Não existem dados de ensaios clínicos disponíveis sobre o uso da cefuroxima axetil em crianças com menos de 3 meses de idade.

Compromisso renal

A segurança e a eficácia da cefuroxima axetil em doentes com compromisso renal não foram ainda estabelecidas. A cefuroxima é excretada principalmente pelos rins. Como tal, tal como com todos os antibióticos, em doentes com uma função renal marcadamente comprometida (isto é, $Cl_{cr} < 30$ ml/minuto), recomenda-se que a dosagem de cefuroxima seja reduzida para compensar a sua excreção mais lenta (ver secção 4.2). A cefuroxima é removida eficazmente por diálise.

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis para os doentes com compromisso hepático. Uma vez que a cefuroxima é eliminada principalmente pelo rim, é expectável que a presença de disfunção hepática não tenha efeito na farmacocinética da cefuroxima.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Para as cefalosporinas, o índice farmacocinético-farmacodinâmico mais importante relacionado com a eficácia in vivo tem demonstrado ser a percentagem do intervalo de administração (%T) em que a concentração do fármaco não ligado permanece acima da concentração mínima inibitória (CMI) da cefuroxima para espécies alvo individuais (ou seja, %T>CMI).

5.3

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade; no entanto, não existe evidência que sugira potencial carcinogénico.

A atividade da gama-glutamil-transpeptidase na urina do rato é inibida por várias cefalosporinas, contudo o nível de inibição é menor com a cefuroxima. Isto pode ter significado na interferência nos testes laboratoriais clínicos em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, óleo vegetal hidrogenado, sílica coloidal anidra.

Revestimento: hipromelose, propilenoglicol, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), dióxido de titânio (E171), benzoato de sódio (E211), álcool industrial metilado e água purificada.

Granulado para suspensão oral

Povidona K30, ácido esteárico, sacarose, aroma de tuti-fruti, aspartamo, goma xantana e acessulfamo de potássio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos revestidos por película

3 anos.

Granulado para suspensão oral

Suspensão não reconstituída: 2 anos.

Suspensão reconstituída: 10 dias no frigorífico (2°C-8°C)

6.4 Precauções especiais de conservação

Comprimidos revestidos por película

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Granulado para suspensão oral

Suspensão não reconstituída: conservar a temperatura inferior a 30° C.

Suspensão reconstituída: após reconstituição conservar imediatamente no frigorífico (2°C-8°C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película

Embalagens de 10, 14, 16 e 20 comprimidos de 250 e 500 mg, acondicionados em blister de alumínio.

Granulado para suspensão oral

Frasco de vidro âmbar Tipo III, com tampa revestida por membrana selada pelo calor.

Após reconstituição, cada frasco contém 60 ou 100 ml de suspensão, contendo o equivalente a 125 mg ou 250 mg de cefuroxima (sob a forma de cefuroxima axetil), por 5 ml de suspensão.

Embalagens de um frasco multidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Granulado para suspensão oral de 125 mg/5 ml, 250 mg/5ml

Instruções de Reconstituição/Administração

O frasco deve ser agitado vigorosamente antes de se tomar o medicamento.

A suspensão reconstituída quando refrigerada entre 2 e 8°C pode ser mantida até 10 dias.

Se desejar, Zoref suspensão em frascos multidose pode ser ainda diluído em sumos de fruta frescos, ou bebidas de leite e deve ser tomado imediatamente.

Instruções para a reconstituição da suspensão em frascos multidose

1. Agitar o frasco para soltar o granulado. Retirar a tampa e a membrana selada pelo calor. Se esta última estiver danificada ou não existir, o produto deve ser devolvido ao farmacêutico.
2. Adicionar a quantidade total de água ao frasco como referido no rótulo ou como referido no copo-medida (se fornecido). Voltar a colocar a tampa.
3. Inverter o frasco e agitar vigorosamente (durante pelo menos 15 segundos).
4. Colocar o frasco na posição vertical e continuar a agitar vigorosamente.
5. Refrigerar imediatamente a uma temperatura entre 2 e 8°C.
6. Se se utilizar uma seringa doseadora, a suspensão reconstituída deve permanecer em repouso durante pelo menos uma hora antes de tomar a primeira dose.

A suspensão reconstituída ou o granulado não devem ser misturados com líquidos quentes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda
R. Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque, Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4684486 – 10 comprimidos, 250 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 8720417 - 14 comprimidos, 250 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 5811187 - 16 comprimidos, 250 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 4684585 - 20 comprimidos, 250 mg, blisters de Alu/Alu

N.º de registo: 4684684 - 10 comprimidos, 500 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 8720425 - 14 comprimidos, 500 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 5811286 - 16 comprimidos, 500 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 4684783 - 20 comprimidos, 500 mg, blisters de Alu/Alu

N.º de registo: 8780700 – 1 frasco de 100 ml de suspensão oral, 125 mg/5 ml (frasco multidose), frasco de vidro âmbar tipo III
N.º de registo: 4684080 - 1 frasco de 60 ml de suspensão oral, 125 mg/5 ml (frasco multidose), frasco de vidro âmbar tipo III
N.º de registo: 3090685 - 1 frasco de 100 ml de suspensão oral, 250 mg/5 ml (frasco multidose), frasco de vidro âmbar tipo III
N.º de registo: 4684189 - 1 frasco de 60 ml de suspensão oral, 250 mg/5 ml (frasco multidose), frasco de vidro âmbar tipo III

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Comprimidos revestidos por película
Data da primeira autorização: 23 de agosto de 1989
Data da última renovação: 18 de dezembro de 2009

Granulado para suspensão oral
125 mg/5 ml

APROVADO EM 28-11-2015 INFARMED

Data da primeira autorização: 07 de junho de 1991
Data da última renovação: 14 de abril de 2010

250 mg/5 ml

Data da primeira autorização: 09 de fevereiro de 2000
Data da última renovação: 18 de dezembro de 2009

10.

DATA DA REVISÃO DO TEXTO