

Anexo I

Lista de nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos, vias de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados membros

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Áustria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien ÁUSTRIA	Curocef 1500 mg - Trockenstechampullen	1,5g	Pó para injetável ou perfusão	Via intravenosa	Injetável: 1,5g/15ml Perfusão: 1,5g/15 ml + 50ml ou 100 ml
Áustria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien ÁUSTRIA	Curocef 1500 mg – Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1,5g	Pó para perfusão	Via intravenosa	1,5g/15 ml + 50ml ou 100 ml
Áustria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien ÁUSTRIA	Curocef 250 mg - Trockenstechampullen	250mg	Pó para injetável	Via intramuscular ou via intravenosa	250 mg/1 ml ou 250mg /2-5ml
Áustria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien ÁUSTRIA	Curocef 750 mg - Trockenstechampullen	750mg	Pó para injetável	Via intramuscular ou via intravenosa	750mg/3 ml ou 750 mg/6 – 10 ml
Bélgica	GlaxoSmithKline s.a. / n.v. Rue du Tilleul 13 1332 Genval BÉLGICA	Zinacef	1,5g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	1,5g 50ml
Bélgica	GlaxoSmithKline s.a. / n.v. Rue du Tilleul 13 1332 Genval BÉLGICA	Zinacef	1,5g	Pó para solução injetável	Via intravenosa	1,5g 15ml
Bélgica	GlaxoSmithKline s.a. / n.v. Rue du Tilleul 13 1332 Genval BÉLGICA	Zinacef	750mg	Pó para solução injetável	Via intravenosa	750mg 6ml
Bulgária	Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex UB6 0NN REINO UNIDO	Zinacef	1,5g	Pó para solução injetável	Via intravenosa	1,5g 15ml

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Bulgária	Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex UB6 0NN REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para solução injetável	Via intravenosa	750mg 6ml
Bulgária	Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex UB6 0NN REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para solução injetável	Via intramuscular	750mg 3ml
Chipre	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlex UB6 0NN REINO UNIDO	Zinacef	1,5g	Pó para perfusão	Via intravenosa	1,5g 50ml
Chipre	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlex UB6 0NN REINO UNIDO	Zinacef	1,5g	Pó para injetável	Via intravenosa	1,5g 15ml
Chipre	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlex UB6 0NN REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para perfusão	Via intravenosa	750mg 6ml
Chipre	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlex UB6 0NN REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para injetável	Via intramuscular	750mg 3ml
República Checa	Glaxo Group Ltd., Glaxo Welcome House, Berkeley avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN INGLATERRA	Zinacef 1.5G	1,5g	Pó para injetável	Via intravenosa	1,5g 50ml

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
República Checa	Glaxo Group Ltd., Glaxo Wellcome House, Berkeley avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN INGLATERRA	Zinacef 1.5G	1,5g	Pó para injetável	Via intravenosa	1,5g 15ml
República Checa	Glaxo Group Ltd., Glaxo Wellcome House, Berkeley avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN INGLATERRA	Zinacef 750 mg	750mg	Pó para injetável	Via intramuscular	750mg 3ml
República Checa	Glaxo Group Ltd., Glaxo Wellcome House, Berkeley avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN INGLATERRA	Zinacef 750 mg	750mg	Pó para injetável	Via intravenosa	750mg 6ml
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68, 2605 Broendby DINAMARCA	Zinacef	1,5g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	1,5g 50ml
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68, 2605 Broendby DINAMARCA	Zinacef	1,5g	Pó para solução injetável	Via intravenosa	1,5g 15ml
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68, 2605 Broendby DINAMARCA	Zinacef	250mg	Pó para solução injetável	Via intramuscular	250mg 1ml
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68, 2605 Broendby DINAMARCA	Zinacef	250mg	Pó para solução injetável	Via intravenosa	250mg 2ml
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68, 2605 Broendby DINAMARCA	Zinacef	750mg	Pó para solução para perfusão	Via intramuscular	750mg 3ml
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68, 2605 Broendby DINAMARCA	Zinacef	750mg	Pó para solução injetável	Via intravenosa	750mg 6ml
Estónia	Glaxo Group Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN REINO UNIDO	Zinacef	1,5g	Pó para solução injetável	Via intramuscular, via intravenosa	1,5g

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Estónia	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para solução injetável	Via intramuscular, via intravenosa	750mg
Finlândia	GlaxoSmithKline Oy P.O.Box 24 Piispansilta 9 A, FI-02231 Espoo, FINLÂNDIA	Zinacef	1,5g	Pó para solução/suspensão injetável/para perfusão	Via intravenosa	1,5g / 15ml
Finlândia	GlaxoSmithKline Oy P.O.Box 24 Piispansilta 9 A, FI-02231 Espoo, FINLÂNDIA	Zinacef	1,5g	Pó para solução/suspensão injetável/para perfusão	Via intravenosa	1,5g / 50 - 100 ml
Finlândia	GlaxoSmithKline Oy P.O.Box 24 Piispansilta 9 A, FI-02231 Espoo, FINLÂNDIA	Zinacef	250mg	Pó para solução/suspensão injetável	Via intramuscular	250mg / 2ml
Finlândia	GlaxoSmithKline Oy P.O.Box 24 Piispansilta 9 A, FI-02231 Espoo, FINLÂNDIA	Zinacef	250mg	Pó para solução/suspensão injetável/para perfusão	Via intravenosa	250mg / 2ml
Finlândia	GlaxoSmithKline Oy P.O.Box 24 Piispansilta 9 A, FI-02231 Espoo, FINLÂNDIA	Zinacef	750mg	Pó para solução/suspensão injetável	Via intramuscular	750mg / 3ml
Finlândia	GlaxoSmithKline Oy P.O.Box 24 Piispansilta 9 A, FI-02231 Espoo, FINLÂNDIA	Zinacef	750mg	Pó para solução/suspensão injetável	Via intravenosa	750mg / 6ml
França	Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex FRANÇA	Zinnat	1,5g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	1,5g 50ml
França	Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex FRANÇA	Zinnat	250mg	Pó para solução injetável	Via intravenosa e via intramuscular (apenas uma AIM para a dosagem de 250 mg)	250mg
França	Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex FRANÇA	Zinnat	750mg	Pó e solvente para suspensão injetável	Via intramuscular	750mg

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
França	Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex FRANÇA	Zinnat	750mg	Pó para solução injetável	Via intramuscular e via intravenosa	750mg
Grécia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens GRÉCIA	Zinacef	1,5g	Pó para perfusão	Via intravenosa	15g /frasco para injetáveis
Grécia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens GRÉCIA	Zinacef	250mg	Pó para injetável	Via intramuscular e via intravenosa	250mg/ frasco para injetáveis
Grécia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens GRÉCIA	Zinacef	750mg	Pó para injetável	Via intramuscular e via intravenosa	750mg / frasco para injetáveis
Hungria	GlaxoSmithKline Kft. 1124 Bp, Csörsz u. 43. HUNGRIA	Zinacef	1,5g	Pó para injetável	Via intravenosa	1,5g
Hungria	GlaxoSmithKline Kft. 1124 Bp, Csörsz u. 43. HUNGRIA	Zinacef	250mg	Solução injetável	Via intravenosa	250mg + 1 x 2ml solvente
Hungria	GlaxoSmithKline Kft. 1124 Bp, Csörsz u. 43. HUNGRIA	Zinacef	250mg	Pó para injetável	Via intramuscular	250mg
Hungria	GlaxoSmithKline Kft. 1124 Bp, Csörsz u. 43. HUNGRIA	Zinacef	750mg	Solução injetável	Via intravenosa	750mg +1 x 6ml solvente
Hungria	GlaxoSmithKline Kft. 1124 Bp, Csörsz u. 43. HUNGRIA	Zinacef	750mg	Pó para injetável	Via intramuscular	750mg
Islândia	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavík. ISLÂNDIA	Zinacef	1,5g	Pó para perfusão	Via intravenosa	1,5g 50ml

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Islândia	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavík. ISLÂNDIA	Zinacef	1,5g	Pó para injetável	Via intravenosa	1,5g 15ml
Islândia	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavík. ISLÂNDIA	Zinacef	750mg	Pó para perfusão	Via intramuscular	750mg 3ml
Islândia	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavík. ISLÂNDIA	Zinacef	750mg	Pó para injetável	Via intravenosa	750mg 6ml
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 IRLANDA	Zinacef	1,5g	Pó para injetável ou solução para perfusão	Via intravenosa	1,5g
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 IRLANDA	Zinacef	250mg	Pó para solução ou suspensão injetável	Via intramuscular ou via intravenosa	250mg
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 IRLANDA	Zinacef	750mg	Pó para solução para injetável	Via intramuscular e via intravenosa	750mg
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona ITÁLIA	Curoxim	250mg	Pó e solvente para suspensão injetável	Via intramuscular	250mg/ml

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona ITÁLIA	Curoxim	500mg	Pó e solvente para suspensão injetável	Via intramuscular	500mg/2ml
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona ITÁLIA	Curoxim	750mg	Pó e solvente para suspensão injetável	Via intramuscular	750mg/3ml
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona ITÁLIA	Curoxim	1g	Pó e solvente para suspensão injetável	Via intravenosa	1g/10ml
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona ITÁLIA	Curoxim	1g	Pó e solvente para suspensão injetável	Via intramuscular	1g/4ml
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona ITÁLIA	Curoxim	2g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	2 g
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona ITÁLIA	Curoxim	1,5g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	1,5 g
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona ITÁLIA	Curoxim	750mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	750 mg
Lituânia	Glaxo Operations UK Limited, Greenford, Middlesex, UB6 0HE, REINO UNIDO	Zinacef	1,5g	Pó para injetável	Via intramuscular/via intravenosa	

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Lituânia	Glaxo Operations UK Limited, Greenford, Middlesex, UB6 0HE, REINO UNIDO	Zinacef	250mg	Pó e solvente para solução injetável	Via intramuscular/via intravenosa	
Lituânia	Glaxo Operations UK Limited, Greenford, Middlesex, UB6 0HE, REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó e solvente para solução injetável	Via intramuscular/via intravenosa	
Luxemburgo	GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS SA 2-4-6, AVENUE PASCAL B-1330 WAVRE	Zinacef	1,5g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	1,5g 50ml
Luxemburgo	GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS SA 2-4-6, AVENUE PASCAL B-1330 WAVRE	Zinacef	1,5g	Pó para solução injetável	Via intravenosa	1,5g 15ml
Luxemburgo	GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS SA 2-4-6, AVENUE PASCAL B-1330 WAVRE	Zinacef	750mg	Pó para solução injetável	Via intravenosa	750mg 6ml
Luxemburgo	GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS SA 2-4-6, AVENUE PASCAL B-1330 WAVRE	Zinacef	750mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	750mg 50ml
Luxemburgo	GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS SA 2-4-6, AVENUE PASCAL B-1330 WAVRE	Zinacef	750mg	Pó para solução injetável	Via intramuscular	750mg 3ml
Malta	Glaxo Operations UK Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0HE REINO UNIDO	Zinacef	250mg	Pó para suspensão injetável	Via intravenosa	250mg 2ml

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Malta	Glaxo Operations UK Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0HE REINO UNIDO	Zinacef	250mg	Pó para suspensão injetável	Via intramuscular	250mg 1ml
Malta	Glaxo Operations UK Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0HE REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para suspensão injetável	Via intravenosa	750mg 6ml
Malta	Glaxo Operations UK Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0HE REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para suspensão injetável	Via intramuscular	750mg 3ml
Holanda	Glaxo Smith Kline B.V. Huis ter Heideweg 62 3705 LZ ZEIST HOLANDA	Zinacef	1,5g	Pó para suspensão injetável	Via intravenosa	1,5g 15ml
Holanda	Glaxo Smith Kline B.V. Huis ter Heideweg 62 3705 LZ ZEIST HOLANDA	Zinacef	1,5g	Pó para suspensão para perfusão	Via intravenosa	1,5g 100ml
Holanda	Glaxo Smith Kline B.V. Huis ter Heideweg 62 3705 LZ ZEIST HOLANDA	Zinacef	250mg	Pó para suspensão injetável	Via intramuscular via intravenosa	250mg 2ml (intravenoso) 250 mg 1 ml (intramuscular)
Holanda	Glaxo Smith Kline B.V. Huis ter Heideweg 62 3705 LZ ZEIST HOLANDA	Zinacef	750mg	Pó para suspensão injetável	Via intramuscular via intravenosa	750mg 6ml (intravenoso) 750 mg 3 ml (intramuscular)
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo NORUEGA	Zinacef	1,5g	Pó para perfusão	Via intravenosa	1,5g 50ml

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo NORUEGA	Zinacef	1,5g	Pó para injetável	Via intravenosa	1,5g 15ml
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo NORUEGA	Zinacef	250mg	Pó para injetável	Via intramuscular	250mg 1ml
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo NORUEGA	Zinacef	250mg	Pó para injetável	Via intravenosa	250mg 2ml
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo NORUEGA	Zinacef	750mg	Pó para injetável	Via intravenosa	750mg 6ml
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo NORUEGA	Zinacef	750mg	Pó para injetável	Via intramuscular	750mg 3ml
Polónia	GlaxoSmithKline Export Ltd. 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS REINO UNIDO	Zinacef	1,5g	Pó para solução injetável e perfusão	Via intravenosa	1,5g/15ml 1,5g/50-100ml 1,5g (frasco para injetáveis unidose)
Polónia	GlaxoSmithKline Export Ltd. 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para suspensão injetável ou solução injetável ou perfusão	Via intramuscular e via intravenosa	750mg/3ml IM 750mg/6ml IV 750mg IV (frasco para injetáveis unidose)

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Portugal	GlaxoWellcome Farmacêutica Lda Rua Dr António Loureiro Borges nº3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés PORTUGAL	Curoxime	750mg	Pó e solvente para solução injetável	Via intravenosa	750mg/6ml
Portugal	GlaxoWellcome Farmacêutica Lda Rua Dr António Loureiro Borges nº3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés PORTUGAL	Curoxime	750mg	Pó e solvente para solução injetável	Via intramuscular	750mg/3ml
Roménia	Glaxo Operations UK Limited, GlaxoSmithKline House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para injetável	Via intravenosa	750mg 6ml
Roménia	Glaxo Operations UK Limited, GlaxoSmithKline House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, REINO UNIDO	Zinacef	750mg	Pó para injetável	Via intramuscular	750mg 3ml
Eslovénia	GSK d.o.o., Ljubljana Cvetkova ulica 29 SI-1000 Ljubljana ESLOVÉNIA	Zinacef 1500mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1,5g	Pó para solução injetável ou perfusão	Via intravenosa	1,5g 15ml/ 1,5g 50ml
Eslovénia	GSK d.o.o., Ljubljana Cvetkova ulica 29SI-1000 Ljubljana ESLOVÉNIA	Zinacef 750 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	750mg	Pó para solução injetável ou perfusão	Via intramuscular e via intravenosa	750mg /3ml 750mg 6ml
Suécia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna SUÉCIA	Zinacef		Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	

<u>Estado Membro (UE/EEE)</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome inventado</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Suécia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna SUÉCIA	Zinacef		Pó para solução injetável	Via intravenosa	
Suécia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna SUÉCIA	Zinacef		Pó para solução/suspensão injetável	Via intramuscular	
Reino Unido	Glaxo Operations UK Ltd, Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex, UB11 1BT	Zinacef	1,5g	Pó para injetável	Via intramuscular e via intravenosa	
Reino Unido	Glaxo Operations UK Ltd, Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex, UB11 1BT	Zinacef	250mg	Pó para injetável	Via intramuscular e via intravenosa	
Reino Unido	Glaxo Operations UK Ltd, Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex, UB11 1BT	Zinacef	750mg	Pó para injetável	Via intramuscular e via intravenosa	

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Zinacef e nomes associados (ver Anexo I)

O Zinacef contém cefuroxima sódica, um agente antibacteriano de cefalosporina de segunda geração. A cefuroxima exerce uma ação bactericida ao inibir as enzimas bacterianas necessárias à síntese da parede celular (síntese do peptidoglicano), provocando assim a morte das células. O Zinacef foi aprovado pela primeira vez na Europa no início da década de 1980 e existe sob a forma de formulações parentéricas. O Zinacef foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM) devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento. Por conseguinte, foi desencadeado um procedimento de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE como forma de resolver as divergências e, deste modo, harmonizar a Informação do Medicamento (IM) na UE.

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

O CHMP registou o elevado grau de divergência nas indicações nacionais aprovadas, pelo que analisou os dados disponíveis que fundamentavam cada indicação individual e os grupos das faixas etárias dos doentes.

Pneumonia adquirida na comunidade

O CHMP registou que, apesar de ter sido apresentado apenas um estudo em dupla ocultação, vários outros estudos controlados por elementos de comparação e aleatorizados também foram apresentados, tendo muitos dos quais sido realizados recentemente e demonstrado a eficácia adequada da cefuroxima. Por conseguinte, o CHMP concluiu que existem dados suficientes para justificar a indicação em adultos e que os dados sobre a eficácia nos adultos podiam ser extrapolados para a população pediátrica. O CHMP considerou a indicação aceitável para todas as populações.

Exacerbações agudas de bronquite crónica

O CHMP tomou nota do estudo comparativo em dupla ocultação aleatorizado apresentado e considerou-o adequadamente concebido. Dado que o estudo demonstrou a não inferioridade da cefuroxima, o CHMP considerou a indicação aceitável.

Infeções do trato respiratório superior

O CHMP considerou a redação da indicação proposta demasiado genérica e observou que as infeções do trato respiratório superior reagem, na sua maioria, bem à terapêutica oral ou são curadas de forma espontânea. O CHMP analisou os estudos clínicos apresentados, mas considerou os dados insuficientes. O CHMP registou igualmente que não havia estudos comparativos controlados por placebo ou em dupla ocultação sobre a indicação restrita de infeções otorrinolaringeas graves. Por conseguinte, o CHMP recomendou a eliminação desta indicação.

Infeções do trato urinário

O CHMP analisou os dados apresentados, que consistiam em onze estudos pequenos não comparativos e dois estudos comparativos sem ocultação. O CHMP tomou nota da grande quantidade de experiências clínicas que fundamentavam a utilização da cefuroxima nesta indicação. O CHMP constatou igualmente que existem poucas opções de tratamento para as mulheres grávidas com pielonefrite. Em conclusão, o CHMP considerou aceitável a indicação "*infeções complicadas do trato urinário, incluindo a pielonefrite*".

Infeções cutâneas e dos tecidos moles

O CHMP reviu os dados apresentados e concluiu que os estafilococos e os estreptococos, as espécies bacterianas mais frequentemente envolvidas em infeções cutâneas e dos tecidos moles, são sensíveis à cefuroxima. Com base nos dados fornecidos, o CHMP considerou aceitável a indicação "*infeções dos tecidos moles: celulite, erisipela e infeções de feridas*".

Infeções ósseas e das articulações

Tendo analisado os dados disponíveis, que consistiam em estudos pequenos não comparativos, o CHMP considerou-os muito limitados e obtidos através de uma metodologia questionável. O CHMP

considerou que os dados sobre a penetração óssea não compensavam a falta de dados clínicos de suporte. Por conseguinte, o CHMP recomendou a eliminação desta indicação.

Infeções obstétricas e ginecológicas

O CHMP analisou os dois estudos abertos apresentados, mas declarou que a cefuroxima não é ativa contra muitas das espécies bacterianas isoladas em infeções obstétricas e ginecológicas, seja devido a resistência inerente ou a resistência adquirida. O CHMP considerou que esta indicação não era adequadamente fundamentada, pelo que recomendou a sua eliminação.

Gonorreia

O CHMP analisou os estudos apresentados, a maioria dos quais utilizou a cefuroxima em associação com a probenecida, em vez de apenas cefuroxima. O CHMP registou igualmente que, apesar de o agente patogénico coexistente mais comum em doentes com gonorreia ser a *Chlamydia trachomatis*, não foram apresentados dados sobre a terapêutica de associação (cefuroxima com outro antibiótico) para o tratamento de doentes coinfectados com *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* ou com *N. gonorrhoeae* e bactérias anaeróbicas. O CHMP considerou que os dados disponíveis não fundamentavam esta indicação, pelo que recomendou a sua eliminação.

Septicemia e meningite

O CHMP analisou os estudos sobre septicemia, que eram antigos, não comparativos e incluíam um número reduzido de doentes. Os estudos foram realizados num período em que a resistência adquirida não constituía um problema crítico. Relativamente à meningite, o CHMP registou que a maioria dos estudos identificou o *H. influenzae*, o *N. meningitidis*, o *S. pneumoniae* e o *S. aureus* (não MRSA) como sendo as espécies bacterianas predominantes, o que não reflete a presente situação na UE, onde os bacilos aeróbicos Gram-negativos são cada vez mais importantes enquanto agentes causadores. O CHMP concluiu que os dados clínicos e os dados do EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana) não sustentavam o tratamento da meningite. Em conclusão, o CHMP considerou os dados insuficientes para apoiarem as indicações da septicemia e meningite, pelo que recomendou a sua eliminação.

Infeções intra-abdominais

O CHMP analisou os dados apresentados e considerou que as distribuições das infeções nos dois estudos maiores apresentados sustentavam a indicação proposta, embora a cefuroxima não seja adequada ao tratamento de infeções causadas por bactérias Gram-negativas não fermentadoras. Em conclusão, o CHMP considerou a indicação aceitável.

Profilaxia

Tendo analisado todos os dados apresentados para fundamentar as várias indicações profiláticas propostas para a cefuroxima, o CHMP considerou aceitável a indicação "*Profilaxia contra infeção em cirurgia gastrointestinal (incluindo esofágica), ortopédica, cardiovascular e ginecológica (incluindo cesariana)*".

Indicação em neonatos

O CHMP analisou os dados relativos aos neonatos, incluindo os dados sobre os limites de dosagem e o intervalo de dosagem. O CHMP definiu os neonatos como bebés com menos de 3 semanas, incluindo recém-nascidos, e concluiu que a cefuroxima tem sido usada em neonatos há vários anos sem que tenham surgido graves preocupações de segurança. O CHMP concluiu que os neonatos podem receber uma dose diária total semelhante à recomendada para os bebés (30 a 100 mg/kg/dia), mas a uma frequência diária reduzida de 2 ou 3 doses divididas devido à semivida mais longa no soro.

Em conclusão, o CHMP adotou as seguintes indicações harmonizadas e redação para a secção 4.1:

"O Zinacef está indicado para o tratamento das infeções a seguir indicadas em adultos e crianças, incluindo neonatos (desde o nascimento) (ver secções 4.4 e 5.1):

- *Pneumonia adquirida na comunidade;*

- Exacerbações agudas de bronquite crónica;
- Infecções complicadas do trato urinário, incluindo a pielonefrite;
- Infecções dos tecidos moles: celulite, erisipela e infecções de feridas;
- Infecções intra-abdominais (ver secção 4.4);
- Profilaxia contra infeção em cirurgia gastrointestinal (incluindo esofágica), ortopédica, cardiovascular e ginecológica (incluindo cesariana).

No tratamento e prevenção de infeções em que o aparecimento de organismos anaeróbios seja muito provável, a cefuroxima deve ser administrada com outros agentes antibacterianos apropriados.

Devem ter-se em consideração as diretrizes oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos."

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

O CHMP registou o elevado grau de divergência nas posologias e recomendações nacionais aprovadas, pelo que analisou os dados disponíveis para fundamentar uma secção 4.2 harmonizada. O CHMP analisou as recomendações de dosagem para cada indicação individual. O CHMP concluiu que os regimes posológicos intravenoso e intramuscular habitualmente empregues (p. ex., 750 mg a 1500 mg a cada 8 horas) deverão ser eficazes nos organismos com concentrações inibitórias mínimas (CIM) até 8 µg/ml inclusive. O CHMP considerou que, para a cefuroxima parentérica, as bactérias menos suscetíveis incluem, sobretudo, as *Enterobacteriaceae* (i.e. *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp). Assim sendo, o CHMP seguiu os "breakpoints" (valores das concentrações críticas) do EUCAST para as *Enterobacteriaceae* nos 8 µg/ml para recomendar um regime posológico de 1500 mg a cada 8 horas para o tratamento de infeções causadas pelas bactérias acima mencionadas.

O CHMP recomendou a eliminação da opção da terapêutica sequencial parentérica-para-oral para todos os doentes devido à redução significativa da exposição ao medicamento ativo ao passar para a formulação oral.

Relativamente aos doentes com insuficiência renal, o CHMP analisou os dados e considerou aceitáveis as diretrizes posológicas. Relativamente aos doentes com insuficiência hepática, o CHMP declarou que a disfunção hepática não deverá afetar a farmacocinética da cefuroxima. Relativamente ao modo de administração, o CHMP declarou que o Zinacef deve ser administrado por injeção intravenosa durante um período de 3 a 5 minutos, diretamente numa veia ou através de um tubo conta-gotas, por perfusão durante 30 a 60 minutos ou por injeção intramuscular profunda. Em conclusão, o CHMP adotou uma redação harmonizada para a secção 4.2.

Divergências menores noutras secções do RCM, rotulagem e folheto informativo

O CHMP também adotou uma redação harmonizada para as restantes secções do RCM do Zinacef e alinhou a rotulagem e o folheto informativo com o RCM harmonizado adotado.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

A base para este procedimento de consulta foi uma harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo. Tendo analisado os dados submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, os relatórios de avaliação do relator e do correlator e as discussões científicas em sede do Comité, o CHMP considerou que a relação risco-benefício do Zinacef e nomes associados é favorável.

Considerando que:

- o Comité teve em linha de conta o procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE;
- o Comité teve em linha de conta as divergências identificadas para o Zinacef e nomes associados relativamente às secções das indicações terapêuticas e da posologia e modo de administração, bem como nas restantes secções do RCM;

- o Comité analisou os dados apresentados pelo titular da AIM, incluindo dados de ensaios clínicos, literatura publicada e documentação clínica, justificando a Informação do Medicamento harmonizada proposta;
- o Comité decidiu pela harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo proposta pelos titulares das autorizações de introdução no mercado,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Zinacef e nomes associados (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Nota: O RCM, rotulagem e folheto informativo presentes correspondem à versão válida no momento da decisão da Comissão.

Após a decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros actualizarão a informação sobre o medicamento, conforme necessário, de forma coordenada com o Estado-Membro de referência. Por conseguinte, este conjunto de RCM, rotulagem e folheto informativo pode não representar o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1 g pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 2 g pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

<u>Dosagem de Zinacef</u>	<u>Quantidade de sódio por frasco para injetáveis</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

250 mg, 750 mg, 1,5 g pó para solução injetável

Pó para solução injetável

[A ser completado nacionalmente]

250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g pó e solvente para solução injetável

Pó e solvente para solução injetável

[A ser completado nacionalmente]

250 mg, 750 mg, 1,5 g pó para solução injetável ou para perfusão

Pó para solução injetável ou para perfusão

[A ser completado nacionalmente]

750 mg, 1,5 g, 2 g pó para solução para perfusão

Pó para solução para perfusão

[A ser completado nacionalmente]

750 mg, 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)
Pó para solução para perfusão
[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zinacef é indicado no tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças, incluindo recém-nascidos (desde o nascimento) (ver secções 4.4 e 5.1).

- Pneumonia adquirida na comunidade.
- Exacerbações agudas da bronquite crónica.
- Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite.
- Infecções dos tecidos moles: celulite, erisipela e feridas infetadas.
- Infecções intra-abdominais (ver secção 4.4).
- Profilaxia de infecções em cirurgia gastrointestinal (incluindo esofágica), ortopédica, cardiovascular e ginecológica (incluindo cesariana).

No tratamento e prevenção de infecções nas quais seja muito provável a presença de organismos anaeróbios, a cefuroxima deve ser administrada com agentes antibacterianos adicionais apropriados.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tabela 1. Adultos e crianças ≥ 40 kg

Indicação	Dosagem
Pneumonia adquirida na comunidade e exacerbações agudas da bronquite crónica	750 mg de 8 em 8 horas (por via intravenosa ou intramuscular)
Infecções dos tecidos moles: celulite, erisipela e feridas infetadas	
Infecções intra-abdominais	
Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite	1,5 g de 8 em 8 horas (por via intravenosa ou intramuscular)
Infecções graves	750 mg de 6 em 6 horas (por via intravenosa) 1,5 g de 8 em 8 horas (por via intravenosa)
Profilaxia cirúrgica em cirurgia gastrointestinal, ginecológica (incluindo cesariana) e ortopédica.	1,5 g com a indução da anestesia. Pode ser suplementada com duas doses de 750 mg (por via intramuscular) após 8 e 16 horas.
Profilaxia cirúrgica em cirurgia cardiovascular e esofágica	1,5 g com a indução da anestesia seguido de 750 mg (por via intramuscular) de 8 em 8 horas durante 24 horas.

Tabela 2. Crianças < 40kg

	Lactentes e crianças pequenas > 3 semanas e crianças < 40 kg	Lactentes (desde o nascimento até 3 semanas)
Pneumonia adquirida na comunidade	30 a 100 mg/kg/dia (por via intravenosa) administrados em 3 ou 4 doses divididas; uma dose de 60 mg/kg/dia é adequada para a maioria das infeções	30 a 100 mg/kg/dia (administrados por via intravenosa) em 2 ou 3 doses divididas (ver secção 5.2)
Infeções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite		
Infeções dos tecidos moles: celulite, erisipela e feridas infetadas		
Infeções intra-abdominais		

Compromisso renal

A cefuroxima é excretada principalmente pelos rins. Assim, e tal como acontece com todos os outros antibióticos semelhantes, em doentes com a função renal marcadamente comprometida recomenda-se uma redução da dosagem de Zinacef para compensar a sua excreção mais lenta.

Tabela 3. Doses recomendadas de Zinacef no compromisso renal

Depuração da creatinina	T _{1/2} (horas)	Dose mg
> 20 mL/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Não é necessária redução da dose padrão (750 mg a 1,5 g três vezes por dia)
10-20 mL/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg duas vezes por dia
< 10 mL/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg uma vez por dia
Doentes em hemodálise	3,75	Deve ser administrada uma dose de 750 mg adicional por via intravenosa ou intramuscular no final de cada diálise; além da administração parentérica, a cefuroxima sódica pode ser incorporada no fluido de diálise peritoneal (geralmente 250 mg por cada 2 litros de fluido).
Doentes em insuficiência renal em hemodálise arteriovenosa contínua (CAVH) ou hemofiltração de alto fluxo (HF) em unidades de cuidados intensivos	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg duas vezes por dia; em hemofiltração de baixo fluxo, deverá seguir-se a posologia recomendada para o compromisso renal.

Afeção hepática

A cefuroxima é eliminada principalmente pelo rim. Não é expectável que a presença de disfunção hepática tenha efeito na farmacocinética da cefuroxima.

Modo de administração

Zinacef deve ser administrado por injeção intravenosa ao longo de um período de 3 a 5 minutos diretamente numa veia ou através de cânula gota-a-gota ou por perfusão ao longo de 30 a 60 minutos, ou por injeção intramuscular profunda. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

750 mg, 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)
Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à cefuroxima ou a qualquer 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

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.

Tratamento concomitante com diuréticos potentes ou aminoglicosídeos

Os antibióticos cefalosporínicos numa dosagem elevada devem ser administrados com precaução em doentes a fazer terapêutica concomitante com diuréticos potentes como a furosemida ou os aminoglicosídeos. Foi notificado comprometimento renal durante a utilização destas associações. A função renal deve ser monitorizada na população idosa e em doentes com compromisso renal pré-existente (ver secção 4.2).

Crescimento excessivo de micro-organismos não sensíveis

O uso da cefuroxima 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 o uso de 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.

Infeções intra-abdominais

Devido ao seu espectro de atividade, a cefuroxima não é apropriada para o tratamento de infeções causadas por bactérias Gram-negativas não-fermentadoras (ver secção 5.1).

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).

Pode ser observada uma interferência ligeira com os métodos de redução de cobre (Benedict's, Fehling's, Clinitest). No entanto, não deve conduzir a resultados falso positivos, como acontece com outras cefalosporinas.

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 sódica.

Informação importante sobre os excipientes

Zinacef pó para solução injetável ou para perfusão contém sódio. Isto deve ser considerado em doentes a fazer dieta controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A cefuroxima 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 prolonga a excreção do antibiótico e produz um nível elevado de pico sérico.

Medicamentos potencialmente nefrotóxicos e diuréticos da ansa

Tratamentos com doses elevadas de cefalosporinas devem ser realizados com precaução em doentes que estejam a tomar diuréticos potentes (como a furosemida) ou preparações potencialmente nefrotóxicas (como os aminoglicosídeos), dado que não se pode excluir a ocorrência de compromisso renal com estas associações.

Outras interações

Determinação dos níveis de glucose no sangue/plasma: ver secção 4.4.

O uso concomitante com anticoagulantes orais pode provocar uma elevação do índice normalizado internacional (INR).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados sobre o uso de cefuroxima em mulheres grávidas. Estudos em animais não demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Zinacef apenas deve ser prescrito a mulheres grávidas se o benefício superar o risco.

A cefuroxima demonstrou atravessar a placenta e atingir níveis terapêuticos no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical após tratamento intramuscular ou intravenoso da mãe.

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. Deve decidir-se entre descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster-se a terapêutica com cefuroxima tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos da cefuroxima sódica 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. No entanto, com base nas reações adversas conhecidas, é pouco provável que a cefuroxima tenha efeitos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentes são neutropenia, eosinofilia, aumentos transitórios das enzimas do fígado ou da bilirrubina, principalmente em doentes com doença hepática pré-existente, não havendo no entanto evidência de dano no fígado e de reações no local de injeção.

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. Adicionalmente, a incidência das reações adversas associadas à cefuroxima sódica pode variar de acordo com a indicação terapêutica.

Foram utilizados dados de ensaios clínicos para determinar a frequência das reações adversas muito frequentes a raras. As frequências atribuídas a todas as outras reações adversas (isto é, aquelas 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 uma frequência real.

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 $\geq 1/100$ a $< 1/10$, pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muito raros $< 1/10.000$ e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<u>Infeções e infestações</u>			crescimento excessivo de <i>Candida</i> , crescimento excessivo de <i>Clostridium difficile</i>
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	neutropenia, eosinofilia, redução da concentração de hemoglobina	leucopenia, teste de Coombs positivo	trombocitopenia, anemia hemolítica
<u>Doenças do sistema imunitário</u>			febre medicamentosa, nefrite intersticial, anafilaxia, vasculite cutânea
<u>Doenças gastrointestinais</u>		distúrbios gastrointestinais	colite pseudomembranosa
<u>Afeções hepatobiliares</u>	aumentos transitórios das enzimas hepáticas	aumentos transitórios da bilirrubina	
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		erupção cutânea, urticária e prurido	eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, edema angioneurótico

<u>Doenças renais e urinárias</u>			aumento da creatinina sérica, aumento da ureia nitrogenada no sangue e diminuição da depuração da creatinina (ver secção 4.4)
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	reações no local de injeção que podem incluir dor e tromboflebite		
<p><i>Descrição de reações adversas seleccionadas</i></p> <p>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.</p> <p>Os aumentos transitórios das enzimas hepáticas séricas ou da bilirrubina observados são geralmente reversíveis.</p> <p>A dor no local de injeção intramuscular é mais provável com doses elevadas. No entanto não é provável que seja uma causa para a descontinuação do tratamento.</p>			

População pediátrica

O perfil de segurança para a cefuroxima sódica em crianças é consistente com o perfil em adultos.

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 ou diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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 sódica

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)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus</i> spp	Nota ³	Nota ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C e G	Nota ⁴	Nota ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (outros)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Limites de suscetibilidade não relacionados com as espécies ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

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 3^a ou 4^a 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 O limite de suscetibilidade refere-se à dosagem de 1,5 g × 3 e apenas a *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp.

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 Os limites de suscetibilidade aplicam-se à dose intravenosa diária de 750 mg × 3 e a uma dose elevada de pelo menos 1,5 g × 3.

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 do agente em pelo menos alguns tipos de infeções é questionável.

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

Espécies habitualmente suscetíveis
<u>Aeróbios Gram-positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (susceptíveis à meticilina) §

<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupo viridans)
<u>Aeróbios Gram-negativos:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Micro-organismos para os quais a resistência adquirida pode constituir um problema
<u>Aeróbios Gram-positivos:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aeróbios Gram-negativos:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (outros para além de <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Anaeróbios Gram-positivos:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaeróbios Gram-negativos:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Micro-organismos com resistência intrínseca
<u>Aeróbios Gram-positivos:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aeróbios Gram-negativos:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaeróbios Gram-positivos:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Anaeróbios Gram-negativos:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Outros:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

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

In vitro a cefuroxima sódica tem mostrado atividade aditiva, e, ocasionalmente sinérgica, quando em associação com antibióticos aminoglicosídicos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após injeção intramuscular (IM) de cefuroxima a voluntários normais, a média dos níveis máximos de concentrações séricas variou de 27 a 35 µg/mL para uma dose de 750 mg e de 33 a 40 µg/mL para uma dose de 1000 mg, tendo sido obtidos 30 a 60 minutos após administração. Após doses intravenosas (IV) de 750 e 1500 mg, as concentrações séricas foram de aproximadamente 50 e 100 µg/mL, respetivamente, após 15 minutos.

Parece haver um aumento linear da AUC e da C_{max} com o aumento na dose para o intervalo de doses únicas entre 250 mg e 1000 mg, após administração IM e IV. Não foi observada evidência de acumulação de cefuroxima no plasma de voluntários normais após administração intravenosa repetida de doses de 1500 mg de 8 em 8 horas.

Distribuição

A ligação às proteínas tem sido relatada 33 a 50%, dependendo da metodologia utilizada. O volume de distribuição médio varia de 9,3 a 15,8 L/1,73 m² após administração IM ou IV ao longo do intervalo de dosagem de 250 a 1000 mg.

Nas amígdalas, nos tecidos dos seios nasais, na mucosa brônquica, no osso, no fluido pleural, no fluido articular, no fluido sinovial, no fluido intersticial, na biliar, na expectoração e no humor aquoso podem ser obtidas concentrações de cefuroxima superiores às concentrações mínimas inibitórias para os patógenos comuns. A cefuroxima atravessa a barreira hematoencefálica quando as meninges estão inflamadas.

Biotransformação

A cefuroxima não é metabolizada.

Eliminação

A cefuroxima é excretada por filtração glomerular e por secreção tubular. O tempo de semivida sérica após injeção intramuscular ou intravenosa é de cerca de 70 minutos. Há recuperação quase completa (85-90%) da cefuroxima, na forma inalterada, na urina nas 24 h após a administração. A maior parte da cefuroxima é excretada nas primeiras 6 horas. A depuração renal média varia de 114 a 170 mL/min/1,73 m² após administração IM ou IV para o intervalo de dosagens entre 250 e 1000 mg.

Populações de doentes especiais

Género

Não foram observadas diferenças na farmacocinética da cefuroxima entre homens e mulheres após injeção única de bólus IV de 1000 mg de cefuroxima como sal sódico.

Idosos

Após administração IM ou IV, a absorção, a distribuição e a excreção da cefuroxima em doentes idosos é semelhante ao observado em doentes mais novos com função renal equivalente. Dado que é mais provável existir diminuição da função renal na população idosa, deve ter-se em atenção a seleção de dose de cefuroxima e pode ser vantajoso monitorizar a função renal (ver secção 4.2).

Pediatria

O tempo de semivida plasmática da cefuroxima tem demonstrado ser substancialmente prolongado em recém-nascidos, de acordo com a idade gestacional. No entanto, em lactentes mais crescidos (com idade >3 semanas) e em crianças, pode observar-se um tempo de semivida plasmática de 60 a 90 minutos, semelhante ao observado em adultos.

Compromisso renal

A cefuroxima é excretada principalmente pelos rins. Tal como acontece com todos os antibióticos semelhantes, em doentes com uma função renal marcadamente comprometida (isto é, $Cl_{cr} < 20$ 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 hemodiálise e diálise peritoneal.

Afeção hepática

Uma vez que a cefuroxima é eliminada principalmente pelo rim, não é expectável que a presença de disfunção hepática tenha efeito na farmacocinética da cefuroxima.

Relação PK/PD

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 convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e 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 FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para reconstituição

Tabela 4. Volumes adicionados e concentração de soluções, que podem ser úteis quando são necessárias doses fracionadas.

Volumes adicionados e concentração de soluções, que podem ser úteis quando são necessárias doses fracionadas			
Tamanho do frasco para injetáveis		Quantidade de água a ser adicionada (ml)	Concentração aproximada de cefuroxima (mg/mL)**
250 mg pó para solução injetável			
250 mg	intramuscular	1 mL	216
	intravenosa	pelo menos 2 mL	116
500 mg pó para solução injetável			
500 mg	intramuscular	2 mL	216
750 mg pó para solução injetável ou para perfusão			
750 mg	intramuscular	3 mL	216
	bólus intravenoso	pelo menos 6 mL	116
	perfusão intravenosa	pelo menos 6 mL	116
1 g pó para solução injetável			
1 g	intramuscular	4 mL	216
	bólus intravenoso	10 mL	94
1,5 g pó para solução injetável ou para perfusão			
1,5 g	intramuscular	6 mL	216
	bólus intravenoso	pelo menos 15 mL	94
	perfusão intravenosa	15 mL*	94
2 g pó para solução para perfusão			
2 g	perfusão intravenosa	20 mL	94

* Solução reconstituída a ser adicionada a 50 ou 100 ml de fluido de perfusão compatível (ver abaixo informações sobre compatibilidade)

** O volume resultante de solução de cefuroxima no meio de reconstituição é aumentado devido ao fator de deslocação do fármaco, resultando nas concentrações listadas em mg/ml.

Zinacef 750 mg e 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)

Preparação da solução para perfusão intravenosa

O conteúdo do frasco para injetáveis unidose é adicionado a sacos de perfusão de pequeno volume que contêm 0,9% de cloreto de sódio injetável, ou 5% Dextrose injetável, ou outro fluido compatível.

1. Descole a parte superior removível do rótulo e remova a tampa.
2. Insira a agulha do frasco para injetáveis unidose na porta de entrada do saco de perfusão.
3. Para ativar, empurre o suporte plástico da agulha do frasco para injetáveis unidose de encontro ao frasco para injetáveis até ser ouvido um clique.
4. Segure-o na vertical, encha o frasco para injetáveis até aproximadamente dois terços da capacidade apertando o saco de perfusão várias vezes.
5. Agite o frasco para injetáveis para reconstituir a cefuroxima sódica.
6. Com o frasco para injetáveis numa posição elevada, transfira a cefuroxima sódica reconstituída para o saco de perfusão apertando e aliviando o saco.
7. Repita os passos 4 a 6 para lavar o interior do frasco para injetáveis. Elimine o frasco para injetáveis unidose vazio de forma segura. Verifique que o pó se dissolveu e que o saco não tem fugas.

Compatibilidade

1,5 g de cefuroxima sódica reconstituída com 15 mL de água para injetáveis podem ser adicionados a metronidazol injetável (500 mg/100 ml) e ambos mantêm a sua atividade até 24 horas a temperatura inferior a 25° C.

1,5 g de cefuroxima sódica é compatível com 1 g (em 15 ml) ou 5 g (em 50 ml) de azlocilina até 24 h a 4°C ou 6 h a temperatura inferior a 25°C.

A cefuroxima sódica (5 mg/ml) em 5% p/v ou 10% p/v de solução injetável de xilitol pode ser armazenada até 24h a 25°C.

A cefuroxima sódica é compatível com soluções aquosas que contenham até 1% de cloridrato de lidocaína.

A cefuroxima sódica é compatível com os seguintes fluidos para perfusão. Mantém a potência até 24h à temperatura ambiente em:

Cloreto de sódio injetável BP a 0,9% p/v

Dextrose BP injetável a 5%

Cloreto de sódio a 0,18% p/v e Dextrose BP injetável a 4%

Dextrose a 5% e cloreto de sódio injetável a 0,9%

Dextrose a 5% e cloreto de sódio injetável a 0,45%

Dextrose a 5% e cloreto de sódio injetável a 0,225%

Dextrose Injetável a 10%

Açúcar invertido a 10% em água para injetáveis

Soluto de Ringer injetável USP

Soluto de lactato de Ringer injetável USP

Lactato de sódio injetável M/6

Lactato de sódio composto injetável BP (solução de Hartmann)

A estabilidade da cefuroxima sódica em cloreto de sódio injetável BP a 0,9% p/v e em dextrose injetável a 5% não é afetada pela presença de fostato sódico de hidrocortisona.

A cefuroxima sódica tem mostrado compatibilidade durante 24 h à temperatura ambiente quando misturada em perfusão intravenosa com:

Heparina (10 e 50 unidades/ml) em cloreto de sódio injetável a 0,9%; cloreto de potássio (10 e 40 mEqL) em cloreto de sódio injetável a 0,9%.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1 g pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 2 g pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Cefuroxima

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Zinacef 250 mg, 750 mg e 1,5 g pó para solução injetável;
Zinacef 250 mg, 750 mg e 1,5 g pó para solução injetável ou para perfusão
Via intramuscular ou intravenosa.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1 g pó e solvente para solução injetável
Via intramuscular ou intravenosa.

Zinacef 750 mg, 1,5 g e 2 g pó para solução para perfusão
Via intravenosa

Zinacef 750 mg e 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1 g pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 2 g pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)

Cefuroxima

Zinacef 250 mg, 750 mg e 1,5 g pó para solução injetável;
Zinacef 250 mg, 750 mg e 1,5 g pó para solução injetável ou para perfusão
IM/IV.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1 g pó e solvente para solução injetável
IM/IV.

Zinacef 750 mg, 1,5 g e 2 g pó para solução para perfusão
IV

Zinacef 750 mg e 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1 g pó e solvente para solução injetável
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 2 g pó para solução para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução injetável ou para perfusão
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 750 mg pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)
Zinacef e nomes associados (ver Anexo I) 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)

Cefuroxima

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro.

O que contém este folheto:

1. O que é Zinacef e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zinacef
3. Como é administrado Zinacef
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zinacef
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zinacef e para que é utilizado

Zinacef é um antibiótico usado em adultos e crianças. Funciona matando as bactérias que causam a infeção. Pertence a um grupo de medicamentos designado *cefalosporinas*.

Zinacef é utilizado para tratar infeções:

- dos pulmões ou peito
- do trato urinário
- da pele e tecidos moles
- do abdómen

Zinacef é também utilizado:

- para prevenir infeções durante a cirurgia.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zinacef

Não lhe deve ser administrado Zinacef:

- Se tem **alergia** (*hipersensibilidade*) a **qualquer antibiótico cefalosporínico** ou a qualquer outro componente de Zinacef.
 - Se alguma vez teve uma reação alérgica grave (*hipersensibilidade*) a qualquer outro tipo de antibiótico beta-lactâmico (penicilinas, monobactams e carbapenems).
- **Fale com o seu médico** antes de começar a tomar Zinacef se acha que isto se aplica a si. Não lhe deve ser administrado Zinacef.

Tome especial cuidado com Zinacef

Enquanto lhe é administrado Zinacef deve ter atenção a alguns sintomas como reações alérgicas e perturbações gastrointestinais tais como diarreia. Isto reduzirá o risco de possíveis problemas. Ver (“*Situações a que deve estar atento*”) na secção 4. Se tiver tido qualquer reação alérgica a outros antibióticos como penicilina, pode ser também alérgico a Zinacef.

Se precisar de análises ao sangue ou à urina

Zinacef pode afetar os resultados dos testes à glucose no sangue ou na urina bem como de um teste sanguíneo conhecido por *Teste de Coombs*. Se fizer estas análises:

- **Informe a pessoa que colher a amostra** que lhe foi administrado Zinacef.

Outros medicamentos e Zinacef

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Zinacef funciona, ou aumentar a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários. Estes incluem:

- **antibióticos tipo-aminoglicosídeos**
 - **diuréticos**, como a furosemida
 - **probenecida**
 - **anticoagulantes orais**
- **Informe o seu médico** se isto se aplica a si. Pode necessitar de avaliações extra para monitorizar a sua função renal enquanto toma Zinacef.

Pílulas contraceptivas

Zinacef pode reduzir a eficácia da pílula contraceptiva. Se está a tomar pílula contraceptiva enquanto está a ser tratada com Zinacef deve utilizar também um **método contraceptivo de barreira** (como o preservativo). Peça aconselhamento ao seu médico.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Antes de lhe ser administrado Zinacef informe o seu médico:

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar
- Se está a amamentar

O seu médico irá ponderar o benefício de tratá-la com Zinacef face ao risco para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se não se sentir bem.

Informações importantes sobre alguns componentes de Zinacef

Zinacef contém sódio. Deve ter isto em consideração se está a fazer uma dieta com restrição de sódio.

<u>Dosagem de Zinacef</u>	<u>Quantidade por frasco para injetáveis</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. Como é administrado Zinacef

Zinacef é normalmente administrado por um médico ou enfermeiro. Pode ser administrado gota-a-gota (perfusão intravenosa) ou pode ser diretamente **injetado** na veia ou no músculo.

Dose habitual

O seu médico decidirá a dose correta de Zinacef para si, a qual depende de: gravidade e tipo de infeção, se está a tomar outros antibióticos; do seu peso e idade; do funcionamento dos seus rins.

Recém-nascidos (0 - 3 semanas)

Por cada 1 kg de peso do bebé, serão administradas 30 a 100 mg de Zinacef por dia, divididas em duas ou três doses.

Lactentes (mais de 3 semanas) e crianças

Por cada 1 kg de peso do bebé ou da criança, serão administradas 30 a 100 mg de Zinacef por dia, divididas em três a quatro doses.

Adultos and adolescentes

750 mg a 1,5 g de Zinacef por dia, divididas em duas, três ou quarto doses. Dose máxima: 6 g por dia.

Doentes com problemas renais

Se tiver um problema renal, o seu médico poderá alterar a sua dose.

➔ **Fale com o seu médico** se isto se aplica a si.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Zinacef pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Situações a que deve estar atento

Um pequeno número de pessoas a tomar Zinacef têm uma reação alérgica ou uma reação cutânea potencialmente grave. Os sintomas destas reações incluem:

- **Reação alérgica grave.** Os sinais incluem **erupção elevada e com comichão, inchaço**, por vezes da cara ou boca, causando **dificuldade em respirar**.
- **Erupção cutânea**, que pode fazer **bolhas** que parecem **pequenos alvos** (um ponto central escuro rodeado por uma área mais pálida, com um anel escuro nos bordos).

- **Erupção generalizada com bolhas e descamação da pele.** (Podem ser sinais de *Síndrome de Stevens-Johnson* ou *necrólise epidérmica tóxica*).
 - **Infeções fúngicas** em situações raras, medicamentos como Zinacef podem causar crescimento excessivo de leveduras (*Candida*) no corpo, o que pode levar a infeções fúngicas (como candidíase). Este efeito secundário é mais provável no caso de tomar Zinacef por um longo período de tempo.
- ➔ **Contacte imediatamente um médico ou enfermeiro se tiver algum destes sintomas.**

Efeitos secundários frequentes

Podem afetar **até 1 em 10 pessoas:**

- Dor no local de injeção, inchaço e vermelhidão ao longo da veia.
- ➔ **Informe o seu médico** se algum destes efeitos o incomodar.

Efeitos secundários frequentes que podem aparecer nas análises ao sangue:

- Aumento de substâncias (*enzimas*) produzidas pelo fígado
- Alterações na contagem de células brancas do sangue (*neutropenia* ou *eosinofilia*)
- Níveis baixos de glóbulos vermelhos do sangue (*anemia*)

Efeitos secundários pouco frequentes

Podem afetar **até 1 em 100 pessoas:**

- Erupção cutânea, com comichão e irregular (*urticária*)
 - Diarreia, náuseas, dor de estômago
- ➔ **Informe o seu médico** se tiver algum destes efeitos.

Efeitos secundários pouco frequentes que podem aparecer nas análises ao sangue:

- Níveis baixos de células brancas do sangue (*leucopenia*)
- Aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado)
- Resultado positivo no teste de Coombs.

Outros efeitos secundários

Ocorreram outros efeitos secundários num número muito reduzido de pessoas mas a frequência exata é desconhecida:

- Infeções fúngicas
 - Temperatura alta (*febre*)
 - Reações alérgicas
 - Inflamação do colón (intestino grosso), causando diarreia, normalmente com sangue e muco, dor de estômago
 - Inflamação do rim e dos vasos sanguíneos
 - Destruição acelerada de glóbulos vermelhos do sangue (*anemia hemolítica*)
 - Erupção cutânea, que pode fazer bolhas que parecem pequenos alvos (um ponto central escuro rodeado por uma área mais pálida, com um anel escuro nos bordos) *eritema multiforme*
- ➔ **Informe o seu médico** se tiver algum destes efeitos.

Efeitos secundários que podem aparecer nas análises ao sangue:

- Diminuição do número de plaquetas do sangue (células que ajudam o sangue a coagular - *trombocitopenia*)
- Aumento dos níveis de ureia nitrogenada e da creatinina sérica no sangue.

Se tiver quaisquer efeitos secundários

- **Fale com o seu médico ou farmacêutico** se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto.

5. Como conservar Zinacef

[A ser completado nacionalmente]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. O seu médico ou enfermeiro irão deitar fora qualquer medicamento que já não seja necessário. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zinacef

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de Zinacef e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do EEE sob as seguintes denominações:

250 mg pó para solução injetável

Áustria – Curocef

Dinamarca, Finlândia, Grécia, Hungria, Irlanda, Lituânia, Malta, Holanda, Noruega, Polónia, Suécia,

Reino Unido – Zinacef

Itália – Curoxim

França - Zinnat

500 mg pó para solução injetável

Itália – Curoxim

750 mg pó para solução injetável ou perfusão

Áustria – Curocef

Bélgica, Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estónia, Finlândia, Grécia, Hungria, Islândia,

Irlanda, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Holanda, Noruega, Polónia, Portugal, Roménia, Eslovénia, Suécia,

Reino Unido – Zinacef

Itália – Curoxim

França - Zinnat

1 g pó para solução injetável ou perfusão
Itália – Curoxim

1.5 g pó para solução injetável ou perfusão
Áustria – Curocef

Bélgica, Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estónia, Finlândia, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Lituânia, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Polónia, Roménia, Eslovénia, Suécia, Reino Unido – Zinacef
França - Zinnat

2 g pó para solução para perfusão
Itália – Curoxim

750 mg (apresentação de frasco para injetáveis unidose) pó para solução para perfusão
Itália – Curoxim

1,5 g (apresentação de frasco para injetáveis unidose) pó para solução para perfusão
Bélgica, Luxemburgo – Zinacef
Itália – Curoxim

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/YYYY}.

<-----

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para reconstituição

Volumes adicionados e concentração de soluções, que podem ser úteis quando são necessárias doses fracionadas.

Volumes adicionados e concentração de soluções, que podem ser úteis quando são necessárias doses fracionadas			
<u>Tamanho do frasco para injetáveis</u>		<u>Quantidade de água a ser adicionada (ml)</u>	<u>Concentração aproximada de cefuroxima (mg/mL)**</u>
250 mg pó para solução injetável			
250 mg	intramuscular	1 mL	216
	intravenosa	pelo menos 2 mL	116
500 mg pó para solução injetável			
500 mg	intramuscular	2 mL	216
750 mg pó para solução injetável ou para perfusão			
750 mg	intramuscular	3 mL	216
	bólus intravenoso	pelo menos 6 mL	116
	perfusão intravenosa	pelo menos 6 mL	116
1 g pó para solução injetável			
1 g	intramuscular	4 mL	216
	bólus intravenoso	10 mL	94
1,5 g pó para solução injetável ou para perfusão			
1,5 g	intramuscular	6 mL	216
	bólus intravenoso	pelo menos 15 mL	94
	perfusão intravenosa	15 mL*	94

2 g pó para solução para perfusão			
2 g	perfusão intravenosa	20 mL	94

* Solução reconstituída a ser adicionada a 50 ou 100 ml de fluido de perfusão compatível (ver abaixo informações sobre compatibilidade)

** O volume resultante de solução de cefuroxima no meio de reconstituição é aumentado devido ao fator de deslocação do fármaco, resultando nas concentrações listadas em mg/ml.

Zinacef 750 mg e 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)

Preparação da solução para perfusão intravenosa

O conteúdo do frasco para injetáveis unidose é adicionado a sacos de perfusão de pequeno volume que contêm 0,9% de cloreto de sódio injetável, ou 5% Dextrose injetável, ou outro fluido compatível.

1. Descole a parte superior removível do rótulo e remova a tampa.
2. Insira a agulha do frasco para injetáveis unidose na porta de entrada do saco de perfusão.
3. Para ativar, empurre o suporte plástico da agulha do frasco para injetáveis unidose de encontro ao frasco para injetáveis até ser ouvido um clique.
4. Segure-o na vertical, encha o frasco para injetáveis até aproximadamente dois terços da capacidade apertando o saco de perfusão várias vezes.
5. Agite o frasco para injetáveis para reconstituir a cefuroxima sódica.
6. Com o frasco para injetáveis numa posição elevada, transfira a cefuroxima sódica reconstituída para o saco de perfusão apertando e aliviando o saco.
7. Repita os passos 4 a 6 para lavar o interior do frasco para injetáveis. Elimine o frasco para injetáveis unidose vazio de forma segura. Verifique que o pó se dissolveu e que o saco não tem fugas.

Compatibilidade

1,5 g de cefuroxima sódica reconstituída com 15 mL de água para injetáveis podem ser adicionados a metronidazol injetável (500 mg/100 ml) e ambos mantêm a sua atividade até 24 horas a temperatura inferior a 25°C.

1,5 g de cefuroxima sódica é compatível com 1 g (em 15 ml) ou 5 g (em 50 ml) de azlocilina até 24 h a 4°C ou 6 h a temperatura inferior a 25°C.

A cefuroxima sódica (5 mg/ml) em 5% p/v ou 10% p/v de solução injetável de xilitol pode ser armazenada até 24h a 25°C.

A cefuroxima sódica é compatível com soluções aquosas que contenham até 1% de cloridrato de lidocaína.

A cefuroxima sódica é compatível com os seguintes fluidos para perfusão. Mantém a potência até 24h à temperatura ambiente em:

- Cloreto de sódio injetável BP a 0,9% p/v
- Dextrose BP injetável a 5%
- Cloreto de sódio a 0,18% p/v e Dextrose BP injetável a 4%
- Dextrose a 5% e cloreto de sódio injetável a 0,9%
- Dextrose a 5% e cloreto de sódio injetável a 0,45%
- Dextrose a 5% e cloreto de sódio injetável a 0,225%
- Dextrose Injetável a 10%
- Açúcar invertido a 10% em água para injetáveis
- Soluto de Ringer injetável USP
- Soluto de lactato de Ringer injetável USP
- Lactato de sódio injetável M/6
- Lactato de sódio composto injetável BP (solução de Hartmann).

A estabilidade da cefuroxima sódica em cloreto de sódio injetável BP a 0,9% p/v e em dextrose injetável a 5% não é afetada pela presença de fostato sódico de hidrocortisona.

A cefuroxima sódica tem mostrado compatibilidade durante 24 h à temperatura ambiente quando misturada em perfusão intravenosa com:

Heparina (10 e 50 unidades/ml) em cloreto de sódio injetável a 0,9%; cloreto de potássio (10 e 40 mEqL) em cloreto de sódio injetável a 0,9%.