

Ann 97
Lic 6
D



cefalexina monoidratada

“Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999”



Comprimidos Revestidos

500 mg e 1 g

[Handwritten signature]

cefalexina monoidratada
"Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999"



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: cefalexina monoidratada

APRESENTAÇÕES

Cefalexina 500 mg: cada comprimido revestido contém cefalexina monoidratada equivalente a 500 mg de cefalexina. Embalagens com 8 e 200 comprimidos revestidos.

Cefalexina 1 g: cada comprimido revestido contém cefalexina monoidratada equivalente a 1 g de cefalexina. Embalagem com 8 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cefalexina 500 mg: cada comprimido revestido contém 525,92 mg de cefalexina monoidratada equivalente a 500 mg de cefalexina.

Excipientes: estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de titânio, amarelo FD&C nº 6 com laca de alumínio (amarelo crepúsculo), amarelo FD&C nº 5 com laca de alumínio (tartrazina), álcool polivinílico, macrogol e talco.

Cefalexina 1 g: cada comprimido revestido contém 1051,84 mg de cefalexina monoidratada equivalente a 1000 mg de cefalexina.

Excipientes: estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de titânio, amarelo FD&C nº 6 com laca de alumínio (amarelo crepúsculo), amarelo FD&C nº 5 com laca de alumínio (tartrazina), álcool polivinílico, macrogol e talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A cefalexina monoidratada é indicada para o tratamento das infecções listadas abaixo, quando causadas por cepas suscetíveis dos seguintes microrganismos:

Sinusites bacterianas causadas por estreptococos, *S. pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (somente os suscetíveis à meticilina).

Infecções do trato respiratório causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* (a penicilina é o antibiótico de escolha no tratamento e prevenção de infecções estreptocócicas, incluindo a profilaxia da febre reumática. A cefalexina é geralmente eficaz na erradicação de estreptococos da nasofaringe; contudo, dados substanciais estabelecendo a eficácia da cefalexina na prevenção tanto da febre reumática como da endocardite bacteriana não estão disponíveis até o momento).

Otite média causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, outros estafilococos e estreptococos.

Infecções da pele e tecidos moles causadas por estafilococos e/ou estreptococos suscetíveis à cefalexina.

Infecções ósseas causadas por estafilococos e/ou *P. mirabilis*.

Infecções do trato geniturinário incluindo prostatite aguda, causadas por *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*.

Infecções dentárias causadas por estafilococos e/ou estreptococos suscetíveis à cefalexina.

Nota: Deverão ser realizados testes de suscetibilidade à cefalexina e culturas apropriadas do microrganismo causador. Estudos da função renal devem ser efetuados quando indicado pelo médico.

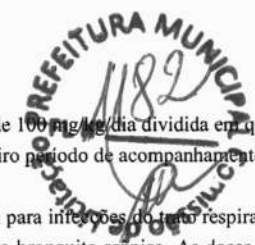
2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Infecções do Trato Respiratório Superior: nos estudos clínicos, mais de 400 pacientes foram tratados com cefalexina para tonsilite, faringite ou escarlatina causadas pelo estreptococo beta-hemolítico grupo A. A dose habitual variou de 20 a 30 mg/kg/dia por 10 dias. Uma resposta satisfatória, indicada como uma remissão clínica dos sintomas e culturas negativas no período de acompanhamento atingiu 94% dos pacientes.

McLinn¹³ avaliou a segurança e eficácia da cefalexina administrada duas a quatro vezes ao dia no tratamento de pacientes com faringite estreptocócica. A idade dos pacientes variou de menos de 1 ano até 20 anos. Uma resposta sintomática satisfatória ao tratamento (melhora significativa ou desaparecimento dos sinais e sintomas com nenhuma recidiva durante os 7 dias após o período de pós-tratamento) foi observada em 92 dos 97 pacientes tratados duas vezes ao dia (95%) e em 85 dos 89 pacientes tratados quatro vezes ao dia (96%). O autor concluiu que no tratamento da faringite estreptocócica, a cefalexina administrada duas vezes ao dia pareceu ser tão eficaz quanto a administrada quatro vezes ao dia, desde que as doses totais diárias fossem equivalentes e o tratamento continuado por 10 dias.

Browning¹ comparou a eficácia da cefalexina, 500 mg administrada duas vezes ao dia com 1 g administrada duas vezes ao dia, em pacientes com infecções do trato respiratório superior, principalmente tonsilite, faringite, sinusite e otite média; do trato respiratório inferior, primeiramente com bronquite aguda e exacerbações agudas da bronquite crônica. Oito por cento de todos os pacientes ou mais foram tratados com êxito ou apresentaram melhora considerável após 6 dias de tratamento com a cefalexina. Não houve diferença de eficácia entre as duas escalas de dose.

Marks e Garrett¹¹ relataram uma taxa de sucesso de 88% em otite média. Disney³ revisou a literatura da cefalexina no tratamento da otite média. As doses eficazes foram de 50 a 100 mg/kg/dia, exceto para o *Haemophilus influenzae*, na qual houve uma taxa de falhas de 50%.



McLinn et al¹² estudaram a cefalexina no tratamento de otite média em 97 crianças. A cefalexina foi administrada a uma dose de 100 mg/kg/dia dividida em quatro vezes ao dia por 10 a 12 dias. Foi notado um êxito do resultado clínico e bacteriológico em 90/97 (93%) das crianças no primeiro período de acompanhamento (48 horas).

Infeções do trato respiratório inferior: durante os estudos clínicos, 785 pacientes avaliáveis foram tratados com cefalexina para infecções do trato respiratório inferior. Trezentos e vinte e um desses pacientes foram diagnosticados com bronquite aguda ou com exacerbações agudas da bronquite crônica. As doses mais frequentemente usadas foram de 25 a 50 mg/kg/dia para crianças e de 1 a 2 gramas diárias para adultos. O período habitual de tratamento foi de 1 semana.

O *Streptococcus pneumoniae* foi o patógeno mais comum, seguido pelo *Haemophilus influenzae* como o segundo mais comum. Foi relatada uma resposta clínica satisfatória em 716 dos 785 pacientes (91%). Foi registrada uma resposta clínica satisfatória em 89% do subgrupo de bronquite.

Fass et al⁵ revisaram o experimento com cefalexina no tratamento da pneumonia nos pacientes adultos. Os resultados nos casos de pneumonia em crianças foram relatados por Rosenthal et al¹⁵. Dois estudos adicionais publicados relataram o uso de cefalexina em pacientes com exacerbações purulentas de bronquite crônica. A dose habitual foi de 2 g/dia por 10 dias e, em alguns casos, de 4 g/dia por 5 dias.

Infeções da pele e tecidos moles: a cefalexina foi eficaz no tratamento de infecções da pele e de tecidos moles, assim como nas infecções traumáticas e do pós-operatório. Nos estudos clínicos, a cura bacteriológica foi notada em 93% dos pacientes tratados com infecções da pele e de estruturas da pele causadas por *Staphylococcus aureus*. As condições tratadas incluíram infecções de feridas, furúnculos, impetigo, pioderma, úlcera da pele, abscesso subcutâneo, celulite e linfadenite.

DiMattia et al² relataram resultados de um estudo multicêntrico, comparando a eficácia da cefalexina em regimes de dose de duas vezes ao dia vs. quatro vezes ao dia no tratamento de 154 pacientes com infecções dermatológicas. A idade da população variou de 1 mês a 70 anos. A dose total para o adulto foi de 1 g/dia e a dose pediátrica foi de 20 a 30 mg/kg/dia. Ambas as escalas de dose exibiram uma eficácia maior que 97%.

Browning¹ comparou doses de 1 g com 2 g de cefalexina administradas como 500 mg ou 1 g duas vezes ao dia no tratamento de infecções da pele e de estruturas da pele. Uma resposta satisfatória foi vista em 99%.

Infeções do trato urinário: cento e oitenta e quatro pacientes foram admitidos em um estudo multi-institucional, paralelo, duplo-cego comparando cefalexina 250 mg administrada quatro vezes ao dia com cefalexina 500 mg administrada duas vezes ao dia em pacientes com infecções agudas do trato urinário inferior. Uma resposta sintomática satisfatória, definida como o desaparecimento ou melhora dos sinais e sintomas da infecção com nenhuma reincidência em 5 a 9 dias após o tratamento, foi vista em 92% dos pacientes na escala de administração duas vezes ao dia e em 90% dos pacientes na escala de administração quatro vezes ao dia. A cura bacteriológica foi atingida em 93% dos pacientes da escala de administração duas vezes ao dia e em 91% dos pacientes da escala de administração quatro vezes ao dia.

Fennell et al⁶ avaliaram a eficácia da cefalexina no tratamento de bacteriúria em 93 crianças. A cefalexina foi administrada como uma dose oral de 12,5 mg/kg quatro vezes ao dia por 2 semanas, seguida da mesma dose administrada duas vezes ao dia por 4 semanas. O tratamento com cefalexina erradicou os organismos suscetíveis em 97% dos casos sem relação de reincidência, anomalia estrutural ou estado da função renal.

Weinstein¹⁹ revisou vários estudos da cefalexina no tratamento de infecções do trato urinário. Mais de 90% dos indivíduos com cistite, pielonefrite aguda (não sendo necessária a hospitalização) e infecções agudas do trato urinário não diferenciada responderam satisfatoriamente ao tratamento com cefalexina. O autor notou que concentrações significantes na urina são obtidas sempre após a administração de doses relativamente baixas. Aproximadamente 800 mcg de cefalexina por mL de urina estão presentes por 2 horas após a administração de uma dose de 250 mg, e 50 mcg/mL estão presentes após 8 horas. Com uma dose de 500 mg, a urina contém quase 2200 mcg/mL em 2 horas e, após 8 horas, as concentrações são de 400 a 500 mcg/mL. Ele notou que a eficácia da cefalexina contra os patógenos comuns do trato urinário foi bem estabelecida. O atributo de concentração na urina da cefalexina permite a obtenção de concentrações urinárias além de um excesso daqueles que necessitam inibir os microrganismos que poderiam ser considerados resistentes se eles fossem responsáveis por infecções em outros locais.

Levinson et al¹⁰ observaram 23 pacientes que receberam uma dose de 500 mg de cefalexina administrada quatro vezes ao dia por períodos de 2 a 3 semanas. A maioria dos pacientes teve evidências de anomalias estruturais ou infecções crônicas do trato urinário. Todos os 23 pacientes tornaram-se abacteriúricos dentro de 72 horas após o início do tratamento e 10 pacientes (43%) permaneceram abacteriúricos por 2 ou mais meses após a descontinuação do tratamento. Fairley⁴ relatou êxito no tratamento de 82% das infecções recorrentes do trato urinário em mulheres. A dose foi de 2 g/dia de cefalexina administrada por 1 a 2 semanas.

Infeções ósseas: os resultados de um ensaio quantitativo de cefalexina presente no osso alveolar mandibular foram relatados por Shuford¹⁶. Dezesesseis pacientes receberam doses múltiplas de cefalexina (500 mg a cada 6 horas por no mínimo 48 horas) e amostras foram obtidas para o ensaio aproximadamente 1 hora após a última dose. Concentrações mensuráveis no osso alveolar variaram de 0,77 a 9,3 mcg/g, com uma média de 2,8 mcg/g.

Cinquenta espécimes de fluido articular foram obtidos de 16 crianças com artrite séptica. Após a administração de uma dose de 25 mg/kg de cefalexina, amostras simultâneas do soro e do fluido articular foram obtidas com concentrações médias de 17,1/11,3 mcg/mL em 2 horas, 3,1/6,2 mcg/mL em 4 horas e 0,7/1,8 mcg/mL em 6 horas.

Jalava et al⁷ administraram cefalexina, 1 g por via oral a cada 6 horas em 13 pacientes com artrite reumatoide e efusões crônicas do joelho sem artrite bacteriana. As concentrações encontradas no líquido sinovial (3,8 a 15,5 mcg/mL), sinóvia (1,6 a 5,6 mcg/g), cartilagem (3,0 a 5,3 mcg/g) e osso (1,3 a 3,1 mcg/g), após uma dose oral, foram altas o bastante para ter um efeito terapêutico na artrite bacteriana devido aos organismos suscetíveis à cefalexina.

Não é possível a correlação direta dos níveis ósseos e dos resultados clínicos. Entretanto, os estudos clínicos demonstraram a eficácia da cefalexina no tratamento da osteomielite quando causada por organismos suscetíveis.

Tetzlaff et al¹⁸ avaliaram o uso da cefalexina após 5 a 9 dias do tratamento com antibiótico parenteral em pacientes pediátricos com osteomielite e artrite supurativa. A cefalexina foi eficaz e bem tolerada por pacientes que receberam a droga em doses de 100 a 150 mg/kg/dia por 3 semanas a 14 meses.

Hughes et al⁹ relataram a eficácia da cefalexina no tratamento da osteomielite crônica em 14 pacientes. Muitos dos pacientes no estudo apresentavam-se com infecções que estavam presentes por, no mínimo, 1 ano; um paciente apresentava uma infecção por 15 anos. A dose de cefalexina foi de 1 g administrada quatro vezes ao dia, seguida por 500 mg administrada quatro vezes ao dia por um total de 6 semanas. O período de acompanhamento variou de 2 a 5 anos com uma média de 3,75 anos.

Infeções dentárias: testes qualitativos *in vitro* indicam que a cefalexina tem atividade contra vários organismos isolados da cavidade oral, incluindo *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces* e estreptococo alfa.

Johnson e Foord⁸ relataram a respeito de 19 pacientes com infecções dentárias que receberam cefalexina, 1 ou 2 g por 7 dias. As respostas satisfatórias foram relatadas em 89% dos pacientes.





Stratford¹⁷ relatou a respeito de pacientes tratados de várias infecções, incluindo três com abscessos apicais da raiz. Os organismos infectantes foram *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus* e estreptococo beta-hemolítico (grupo C ou G). A dose de cefalexina foi de 4 g/dia por 5 dias. As infecções melhoraram em cada instância.

Os resultados de um ensaio quantitativo da cefalexina presente no osso alveolar mandibular e no sangue foram relatados por Shuford¹⁶. O estudo consistiu de 16 pacientes submetidos a extrações selecionadas e a alveoloplastia para o tratamento das condições dentárias. Todos os pacientes receberam cefalexina, 500 mg a cada 6 horas por no mínimo 48 horas antes da obtenção das amostras para o teste. Os níveis médios no sangue e no osso foram de 4,67 mcg/mL (variação de 1,1 a 12,6 mcg/mL) e 2,8 mcg/g (variação de 0,77 a 9,3 mcg/g), respectivamente. O autor notou que a média das concentrações de cefalexina no sangue e no osso excedeu aos valores de concentração mínima inibitória para os organismos comumente encontrados nas infecções dentárias e bacteremias.

Nord¹⁴ demonstrou a presença de cefalexina sob os dentes no osso da mandíbula após a administração oral. Seis pacientes sem infecção na maxila receberam 500 mg de cefalexina após 12 horas de jejum. O pico dos níveis ósseos foi obtido após cerca de 2 horas e variou de 2,5 a 3,5 mcg/mL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Browning AK. The efficacy of twice daily cephalixin. *Pharmatherapeutica* 1981;2:559-564.
2. DiMattia AF, Sexton MJ, Smialowicz CR, Knapp WH Jr. Efficacy of two dosage schedules of cephalixin in dermatologic infections. *J Fam Pract* 1981;12:649-652.
3. Disney FA. Cephalixin in the treatment of upper respiratory tract infections. *Postgrad Med J* 1983;59(suppl 5):28.
4. Fairley KF. Cephalixin in recurrent urinary tract infection. *Postgrad Med J* 1970;46 (suppl):24.
5. Fass RJ, Perkins RL, Saslaw S, et al. Cephalixin--A new oral cephalosporin: Clinical evaluation in sixty-three patients. *Am J Med Sci* 1970;259:187.
6. Fennell RS III, Walker RD, Garin EH, Richard GA. Cephalixin in the management of bacteriuria: results in the treatment of 93 children. *Clin Pediatr* 1975;14:934-938.
7. Jalava S, Saariama H, Elfving R. Cephalixin levels in serum, synovial fluid and joint tissues after oral administration. *Scand J Rheumatol* 1977;6:250.
8. Johnson SE, Foord RD. Cephalixin dosage in general practice assessed by double-blind trial. *Curr Med Res Opin* 1972;1:37.
9. Hughes SPF, Nixon J, Dash CV. Cephalixin in chronic osteomyelitis. *J R Coll Surg Edinb* 1981;26:335-339.
10. Levison ME, Johnson WD, Thornhill TS, Kaye D. Clinical and *in vitro* evaluation of cephalixin. *JAMA* 1969;209:1331.
11. Marks JH, Garrett RT. Cephalixin in general practice. *Postgrad Med J* 1970;46(suppl):113.
12. McLinn SE, Daly JF, Jones JE. Cephalixin monohydrate suspension: Treatment of otitis media. *JAMA* 1975;234(2):171-173.
13. McLinn SE. Comparison of two dosage schedules in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J Int Med Res* 1983;11:145-148.
14. Nord CE. Distribution of cephalixin in the mandible. *Cephalosporins: Dimensions and Future*, Excerpta Medica, 1974:85-89.
15. Rosenthal IM, Metzger WA, Laxminarayana MS, et al. Treatment of pneumonia in childhood with cephalixin. *Postgrad Med J* 1971;47(suppl):51.
16. Shuford GM. Concentrations of cephalixin in mandibular alveolar bone, blood and oral fluids. *J Am Dent Assoc* 1979;99:47.
17. Stratford BC. Clinical experience with cephalixin. *Med J Aust* 1970;2:73-77.
18. Tetzlaff TR, McCracken GH Jr, Thomas ML. Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children. *J Pediatr* 1978;92:485.
19. Weinstein AJ. Cephalixin in the therapy of infections of the urinary tract. *Postgrad Med J* 1983;59:40-42.
20. T.M Speight, R.N Brogden, G.S Avery. Cephalixin: a review of its antibacterial, pharmacological and therapeutic properties. *Drugs* 3.1972;9:78.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A cefalexina é um antibiótico semissintético do grupo das cefalosporinas para administração oral. É o ácido 7-(D-amino-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico monoidratado. Sua fórmula molecular é $C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ com peso molecular de 365,4. Possui o núcleo dos demais antibióticos cefalosporínicos. O composto é um zwitterion, isto é, a molécula contém agrupamentos ácido e básico. O ponto isoelétrico da cefalexina em água é de aproximadamente 4,5 a 5. A forma cristalina da cefalexina é de monoidrato. É um pó cristalino branco, com sabor amargo. A solubilidade em água é baixa à temperatura ambiente; 1 ou 2 mg/mL podem ser dissolvidos rapidamente; porém, concentrações mais altas são obtidas com dificuldade. As cefalosporinas diferem das penicilinas na estrutura do sistema bicíclico de anéis. A cefalexina tem um radical D-fenilglicílico como substituinte na posição 7-amino e um radical metil na posição 3.

Propriedades Farmacocinéticas

A cefalexina é ácido estável, podendo ser administrada sem considerar as refeições. É rapidamente absorvida após administração oral. Após doses de 250 mg, 500 mg e 1 g, níveis sanguíneos máximos médios de aproximadamente 9, 18 e 32 mcg/mL, respectivamente, foram obtidos em uma hora. Níveis mensuráveis estavam presentes por 6 horas após a administração. A cefalexina é excretada na urina por filtração glomerular e secreção tubular. Os estudos demonstraram que mais de 90% da droga foi excretada inalterada na urina dentro de 8 horas. As concentrações máximas na urina durante este período foram de aproximadamente 1.000 mcg, 2.200 mcg e 5.000 mcg/mL, após doses de 250 mg, 500 mg e 1 g, respectivamente.

Propriedades Farmacodinâmicas

Testes *in vitro* demonstram que as cefalosporinas são bactericidas porque inibem a síntese da parede celular. A cefalexina mostrou ser ativa tanto *in vitro* como em infecções clínicas contra a maioria dos seguintes microrganismos, conforme relacionadas no item **INDICAÇÕES**:

Aeróbicos Gram-positivos: estreptococos beta-hemolíticos; Estafilococos (incluindo cepas coagulase positivas, coagulase negativas e produtoras de penicilinase); *Streptococcus pneumoniae* (cepas suscetíveis à penicilina).

Aeróbicos Gram-negativos: *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella* spp.; *Moraxella catarrhalis*; *Proteus mirabilis*.

Nota: Os estafilococos meticilino-resistentes e a maioria das cepas de enterococos são resistentes à cefalexina. Não é ativa contra a maioria das cepas de *Enterobacter* spp., *Morganella morganii* e *Proteus vulgaris*. A cefalexina não tem atividade contra as espécies de *Pseudomonas* spp. ou *Acinetobacter calcoaceticus*. Os *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes apresentam usualmente resistência cruzada aos antibióticos betalactâmicos.



Testes de Suscetibilidade

Técnicas de Difusão: os métodos quantitativos que requerem medidas de diâmetro de halos de inibição fornecem estimativas reproduzíveis da suscetibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados, que foi recomendado para uso, com discos de papel para testar a suscetibilidade dos microrganismos à cefalexina, utiliza discos com 30 mcg de cefalotina. A interpretação do método correlaciona os diâmetros dos halos de inibição obtidos com os discos com a concentração inibitória mínima (CIM) para cefalexina. Os relatórios de laboratório, dando resultados do teste de suscetibilidade com disco único padrão, com um disco de cefalotina de 30 mcg devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do halo (mm)	Interpretação
≥ 18	(S) Suscetível
15 - 17	(I) Intermediário
≤ 14	(R) Resistente

Um resultado "suscetível" significa que o patógeno pode ser inibido pelas concentrações da substância antimicrobiana geralmente alcançáveis no sangue. Um resultado "intermediário" indica que o resultado deve ser considerado equivocado e, se o microrganismo não apresentar suscetibilidade a outras drogas clinicamente alternativas, o teste deve ser então repetido. Esta classificação sugere uma possível indicação clínica nos locais do organismo onde a droga se concentra fisiologicamente ou em situações onde altas doses da droga podem ser usadas. Esta classificação também abrange uma zona tampão que previne contra fatores técnicos que possam causar discrepâncias maiores na interpretação. Um resultado "resistente" indica que as concentrações alcançáveis da substância antimicrobiana no sangue são insuficientes para serem inibitórias e que outra terapia deverá ser escolhida.

As medidas de CIM e das concentrações alcançáveis das substâncias antimicrobianas podem ser úteis para orientar a terapia em algumas infecções (ver **Propriedades Farmacocinéticas** - informações sobre as concentrações alcançáveis nos locais da infecção e outras propriedades farmacocinéticas desta droga antimicrobiana).

Os métodos padronizados requerem o uso de microrganismos controlados em laboratório. O disco de cefalotina de 30 mcg deve dar os seguintes halos de inibição quando testados com estas cepas de controle para testes de laboratório:

Microrganismo	Diâmetro do halo (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	15-21
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	29-37

Técnicas de Diluição: os métodos quantitativos usados para determinar os valores de CIM fornecem estimativas reproduzíveis da suscetibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados utiliza a diluição em caldo, ágar, microdiluição ou equivalente com cefalotina. Os resultados da CIM devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM (mcg/mL)	Interpretação
≤ 8	(S) Suscetível
16	(I) Intermediário
≥ 32	(R) Resistente

A interpretação deve ser como a estabelecida acima para resultados usando métodos de difusão.

Como com os métodos-padrão de difusão, os métodos de diluição requerem o uso de microrganismos de controle em laboratório. A cefalotina padrão em pó deve fornecer os seguintes valores de CIM:

Microrganismo	Varição da CIM (mcg/mL)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	4 - 16
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8 - 32
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,12 - 0,5

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cefalexina monoidratada é contraindicada para pacientes alérgicos às cefalosporinas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Cefalexina monoidratada está classificada na categoria B de risco na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: antes de ser instituída a terapêutica com a cefalexina, deve-se pesquisar cuidadosamente reações prévias de hipersensibilidade às cefalosporinas e às penicilinas. Os derivados da cefalosporina-C devem ser administrados cuidadosamente a pacientes alérgicos à penicilina.

Reações agudas graves de hipersensibilidade podem levar à necessidade do uso de adrenalina ou outras medidas de emergência. Há alguma evidência clínica e laboratorial de imunogenicidade cruzada parcial entre as penicilinas e as cefalosporinas. Foram relatados casos de pacientes que apresentaram reações graves (incluindo anafilaxia) a ambas as drogas.

Qualquer paciente que tenha demonstrado alguma forma de alergia, particularmente a drogas, deve receber antibióticos com cautela, não devendo haver exceção com a cefalexina.

Foi relatada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos de amplo espectro (incluindo os macrolídeos, penicilinas semissintéticas e cefalosporinas); portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia em associação ao uso de antibióticos. Essas colites podem



variando de leve a intensa com risco de vida. Casos leves de colite pseudomembranosa usualmente respondem somente com a interrupção do tratamento. Em casos moderados a graves, medidas apropriadas devem ser tomadas.

Os pacientes devem ser seguidos cuidadosamente para que qualquer reação adversa ou manifestação inusitada de idiossincrasia à droga possa ser detectada. Se ocorrer uma reação alérgica à cefalexina, a droga deverá ser suspensa e o paciente tratado com drogas apropriadas (por ex.: adrenalina ou outras aminas pressoras, anti-histamínicos ou corticosteroides).

O uso prolongado e/ou inadequado da cefalexina poderá resultar na proliferação de bactérias resistentes. A observação cuidadosa do paciente é essencial. Se uma superinfecção ocorrer durante a terapia, devem-se tomar as medidas apropriadas.

Quando indicada uma intervenção cirúrgica, esta deverá ser feita junto com a terapia antibiótica.

Antibióticos de amplo espectro devem ser prescritos com cuidado a pacientes com história de doença gastrointestinal, particularmente colite.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade: a administração oral diária de cefalexina a ratos em doses de 250 ou 500 mg/kg, antes e durante a gravidez, ou ratos e camundongos durante somente o período de organogênese, não teve efeito adverso na fertilidade, viabilidade fetal, peso fetal ou tamanho da ninhada. A cefalexina não mostrou aumento de toxicidade em ratos recém-nascidos e em desmamados, comparados com ratos adultos.

Pacientes Idosos e outros grupos de risco: deve-se administrar com cautela cefalexina monoidratada nestes indivíduos.

Gravidez: Categoria de risco B na gravidez, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso durante a lactação: a excreção da cefalexina no leite aumentou até 4 horas após uma dose de 500 mg, alcançando o nível máximo de 4 mcg/mL, decrescendo gradualmente, até desaparecer 8 horas após a administração; portanto, a cefalexina deve ser administrada com cuidado a mulheres que estão amamentando.

Pacientes Idosos: de um total de 701 indivíduos participantes de 3 estudos clínicos de cefalexina publicados, 433 (62%) tinham 65 anos ou mais. Em geral, não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre os pacientes idosos em comparação com indivíduos jovens, e em outra experiência clínica realizada não foram identificadas diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens, mas a grande sensibilidade de alguns indivíduos idosos não pode ser descartada.

Este medicamento é conhecido por ser substancialmente excretado pela via renal, e o risco de reações tóxicas devido ao medicamento pode ser grande em pacientes com insuficiência renal. Devido aos pacientes idosos serem mais propensos a apresentarem função renal diminuída, a escolha da dose deve ser feita com cautela e a função renal deve ser monitorada.

Insuficiência renal: a cefalexina deve ser administrada com cuidado na presença de insuficiência renal grave, tal condição requer uma observação clínica cuidadosa, bem como exames de laboratório frequentes, porque a dose segura poderá ser menor do que a usualmente recomendada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Cefalexina monoidratada é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.

ATENÇÃO: este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medimento

Em indivíduos saudáveis usando doses únicas de 500 mg de cefalexina e metformina, a C_{max} plasmática e a AUC da metformina aumentaram em média 34% e 24%, respectivamente. O *clearance* renal dessa droga diminuiu em média 14%. Não há informações acerca da interação de cefalexina e metformina em doses múltiplas.

Como ocorre com outros antibióticos betalactâmicos, a excreção renal da cefalexina é inibida pela probenecida.

Interações medicamento-exame laboratorial

Testes de COOMBS direto positivos foram relatados durante o tratamento com antibióticos cefalosporínicos. Em estudos hematológicos, nas provas de compatibilidade sanguínea para transfusão, quando são realizados testes "MINOR" de antiglobulina, ou nos testes de COOMBS nos recém-nascidos, cujas mães receberam antibióticos cefalosporínicos antes do parto, deve-se lembrar que um resultado positivo poderá ser atribuído à droga.

Poderá ocorrer uma reação falso-positiva para glicose na urina com as soluções de Benedict ou Fehling ou com os comprimidos de sulfato de cobre para teste.

Interações medicamento-alimento

Cefalexina monoidratada pode ser usada independente das refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). O produto é válido por 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas: cefalexina monoidratada é apresentada em comprimidos revestidos de cor alaranjada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cefalexina é apresentada em comprimidos revestidos para administração oral e pode ser usada independente das refeições.

Não há estudo de cefalexina monoidratada administrado por vias não recomendadas. Portanto, para segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Posologia

As doses para adultos variam de 1 a 4 g diárias, em doses fracionadas.

A dose usual para adultos é de 250 mg a cada 6 horas.

Para faringites estreptocócicas, infecções da pele e estruturas da pele e cistites não complicadas, em pacientes acima de 15 anos de idade, uma dose de 500 mg ou 1 g pode ser administrada a cada 12 horas.



O tratamento de cistites deve ser de 7 a 14 dias.

Para infecções do trato respiratório causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*, uma dose de 500 mg deve ser administrada a cada 6 horas.

Para infecções mais graves ou aquelas causadas por microrganismos menos suscetíveis poderão ser necessárias doses mais elevadas.

Se doses diárias de cefalexina acima de 4 g forem necessárias, deve ser considerado o uso de uma cefalosporina parenteral, em doses adequadas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Gastrintestinais: sintomas de colite pseudomembranosa podem aparecer durante ou após o tratamento com antibióticos, náuseas e vômitos têm sido relatados raramente. A reação adversa mais frequente tem sido a diarreia, sendo raramente grave o bastante para determinar a cessação da terapia. Tem também ocorrido dispepsia, dor abdominal e gastrite. Como acontece com algumas penicilinas ou cefalosporinas, tem sido raramente relatada hepatite transitória e icterícia colestática.

Hipersensibilidade: foram observadas reações alérgicas na forma de erupções cutâneas, urticária, angioedema e raramente eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, ou necrólise tóxica epidérmica. Essas reações geralmente desaparecem com a suspensão da droga. Terapia de suporte pode ser necessária em alguns casos. Anafilaxia também foi relatada.

Outras reações têm incluído prurido anal e genital, moniliase genital, vaginite e corrimento vaginal, tonturas, fadiga e dor de cabeça, agitação, confusão, alucinações, artralgia, artrite e doenças articulares. Tem sido raramente relatada nefrite intersticial reversível. Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica e elevações moderadas da transaminase glutâmico-oxalacética no soro (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica no soro (TGP) têm sido referidas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de uma superdose oral podem incluir náusea, vômito, dor epigástrica, diarreia e hematúria. Se outros sintomas surgirem é provável que sejam secundários à doença concomitante, a uma reação alérgica ou aos efeitos tóxicos de outra medicação.

Ao tratar uma superdose, considerar a possibilidade de intoxicação múltipla, interação entre drogas e cinética inusitada da droga no paciente.

Não será necessária a descontaminação gastrointestinal, a menos que tenha sido ingerida uma dose 5 a 10 vezes maior que a dose habitualmente recomendada.

Monitorar e manter meticulosamente dentro de limites aceitáveis os sinais vitais do paciente, os gases no sangue, eletrólitos séricos, etc. A absorção de drogas pelo trato gastrointestinal pode ser diminuída administrando-se carvão ativado, que em muitos casos é mais eficaz do que a êmese ou lavagem; considerar o carvão ativado ao invés de ou em adição ao esvaziamento gástrico. Doses repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de algumas drogas que foram absorvidas. Proteger as vias aéreas do paciente quando empregar o esvaziamento gástrico ou carvão ativado.

Diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão com carvão ativado, não foram estabelecidos como métodos benéficos nos casos de superdosagem com cefalexina; assim, seria pouco provável que um desses procedimentos pudesse ser indicado.

A DL50 oral da cefalexina em ratos é de 5000 mg/kg.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.5562.0023

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior – CRF- SP Nº 63.058

Antibióticos do Brasil Ltda

Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135

Cosmópolis - SP

CNPJ 05.439.635/0001-03

Indústria Brasileira

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

IB191120



Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	- Apresentações - Composição - 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento - 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos Revestidos – 500 mg e 1 g
26/02/2018	0148273/18-4	10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	- Contraindicações	VPS	Comprimidos Revestidos – 500 mg e 1 g
11/12/2017	2273706/17-5	10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	- Identificação do medicamento	VP	Comprimidos Revestidos – 500 mg e 1 g
19/12/2013	1069758/13-6	10459 – GÊNÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimidos Revestidos – 500 mg e 1 g



Consultas / Medicamentos / Medicamentos



Detalhe do Produto: CEFALEXINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA	CNPJ	05.439.635/0001-03	Autorização	1.05.562-2
Processo	25351.000220/2006-88	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	17/07/2006
Nome Comercial	CEFALEXINA	Registro	155620023	Vencimento do registro	07/2026
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA			Medicamento de referência	KEFLEX
Classe Terapêutica	CEFALOSPORINAS			ATC	CEFALOSPORINAS
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 8 ATIVA	1556200230010	Comprimido Revestido	17/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 28 ATIVA	1556200230029	Comprimido Revestido	17/07/2006	24 meses

Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação:

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	Adulto				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				
					
N°	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 40 ATIVA	1556200230037	Comprimido Revestido	17/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapas de Fabricação: 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	1 G COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8 ATIVA	1556200230045	Comprimido Revestido	17/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	1 G COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1556200230053	Comprimido Revestido	17/07/2006	24 meses





Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação:
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	1 G COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 40 <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200230061	Comprimido Revestido	17/07/2006	24 meses

Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()



Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 200 <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200230071	Comprimido Revestido	17/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				
Via de Administração	ORAL				

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não



A handwritten signature or mark, possibly a stylized 'M' or 'N', located in the lower right area of the page.

Item 98
Lic 5
D



cefalexina monoidratada

"Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999"



Suspensão Oral

250 mg/5 mL

A handwritten signature or mark located in the bottom right corner of the page.

cefalexina monodratada
"Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999"



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: cefalexina monodratada

APRESENTAÇÕES

cefalexina monodratada 250 mg/5 mL (suspensão oral): cada 1 mL de suspensão oral equivale a 50 mg de cefalexina. Embalagens com frasco de vidro contendo 60 mL ou 100 mL de suspensão oral preparada. Acompanha copo dosador (10 mL).

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

cefalexina monodratada 250 mg/5 mL (suspensão oral): cada 1 mL da suspensão oral contém 52,59 mg de cefalexina monodratada equivalentes a 50 mg de cefalexina base.

Excipientes q.s.p. 1 mL: estearato de alumínio, butilparabeno, óleo de ricino hidrogenado, lecitina, cloreto de sódio, 300 mg de sacarose, 1 mg de amarelo FD&C nº 6 com laca de alumínio (amarelo crepúsculo), 0,6 mg de amarelo D&C nº 10 com laca de alumínio, óleo de coco fracionado, sabor artificial de guaraná líquido.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A cefalexina monodratada é indicada para o tratamento das infecções listadas abaixo, quando causadas por cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:

Sinusites bacterianas causadas por estreptococos, *S. pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (somente os sensíveis à meticilina).

Infecções do trato respiratório causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* (a penicilina é o antibiótico de escolha no tratamento e prevenção de infecções estreptocócicas, incluindo a profilaxia da febre reumática. A cefalexina é geralmente eficaz na erradicação de estreptococos da nasofaringe; contudo, dados substanciais estabelecendo a eficácia da cefalexina na prevenção tanto da febre reumática como da endocardite bacteriana não estão disponíveis até o momento).

Otite média causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, outros estafilococos e estreptococos.

Infecções da pele e tecidos moles causadas por estafilococos e/ou estreptococos sensíveis à cefalexina.

Infecções ósseas causadas por estafilococos e/ou *P. mirabilis*.

Infecções do trato geniturinário incluindo prostatite aguda, causadas por *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*.

Infecções dentárias causadas por estafilococos e/ou estreptococos sensíveis à cefalexina.

Nota: Deverão ser realizados testes de sensibilidade à cefalexina e culturas apropriadas do microrganismo causador. Estudos da função renal devem ser efetuados quando indicado pelo médico.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Infecções do Trato Respiratório Superior: Nos estudos clínicos, mais de 400 pacientes foram tratados com cefalexina para tonsilite, faringite ou escarlatina causadas pelo estreptococo beta-hemolítico grupo A. A dose habitual variou de 20 a 30 mg/kg/dia por 10 dias. Uma resposta satisfatória, indicada como uma remissão clínica dos sintomas e culturas negativas no período de acompanhamento atingiu 94% dos pacientes.

McLinn¹³ avaliou a segurança e eficácia da cefalexina administrada duas a quatro vezes ao dia no tratamento de pacientes com faringite estreptocócica. A idade dos pacientes variou de menos de 1 ano até 20 anos. Uma resposta sintomática satisfatória ao tratamento (melhora significante ou desaparecimento dos sinais e sintomas com nenhuma recidiva durante os 7 dias após o período de pós-tratamento) foi observada em 92 dos 97 pacientes tratados duas vezes ao dia (95%) e em 85 dos 89 pacientes tratados quatro vezes ao dia (96%). O autor concluiu que no tratamento da faringite estreptocócica, a cefalexina administrada duas vezes ao dia pareceu ser tão eficaz quanto a administrada quatro vezes ao dia, desde que as doses totais diárias fossem equivalentes e o tratamento continuado por 10 dias.

Browning¹ comparou a eficácia da cefalexina, 500 mg administrada duas vezes ao dia com 1 g administrada duas vezes ao dia, em pacientes com infecções do trato respiratório superior, principalmente tonsilite, faringite, sinusite e otite média; do trato respiratório inferior, primeiramente com bronquite aguda e exacerbações agudas da bronquite crônica. Oito por cento de todos os pacientes ou mais foram tratados "com êxito" ou apresentaram "melhora considerável" após 6 dias de tratamento com a cefalexina. Não houve diferença de eficácia entre as duas escalas de dose.

Marks e Garrett¹¹ relataram uma taxa de sucesso de 88% em otite média. Disney⁷ revisou a literatura da cefalexina no tratamento da otite média. As doses eficazes foram de 50 a 100 mg/kg/dia, exceto para o *Haemophilus influenzae*, na qual houve uma taxa de falhas de 50%.

McLinn et al¹² estudaram a cefalexina no tratamento de otite média em 97 crianças. A cefalexina foi administrada a uma dose de 100 mg/kg/dia dividida em quatro vezes ao dia por 10 a 12 dias. Foi notado um êxito do resultado clínico e bacteriológico em 90/97 (93%) das crianças no primeiro período de acompanhamento (48 horas).

Infecções do trato respiratório inferior: Durante os estudos clínicos, 785 pacientes avaliáveis foram tratados com cefalexina para infecções do trato respiratório inferior. Trezentos e vinte e um desses pacientes foram diagnosticados com bronquite aguda ou com exacerbações agudas da bronquite crônica. As doses mais frequentemente usadas foram de 25 a 50 mg/kg/dia para crianças e de 1 a 2 gramas diários para adultos. O período habitual de tratamento foi de 1 semana.

O *Streptococcus pneumoniae* foi o patógeno mais comum, seguido pelo *Haemophilus influenzae* como o segundo mais comum. Foi relatada uma resposta clínica satisfatória em 716 dos 785 pacientes (91%). Foi registrada uma resposta clínica satisfatória em 89% do subgrupo de bronquite.

Fass et al⁵ revisaram o experimento com cefalexina no tratamento da pneumonia nos pacientes adultos. Os resultados nos casos de pneumonia em crianças foram relatados por Rosenthal et al¹⁵. Dois estudos adicionais publicados relataram o uso de cefalexina em pacientes com exacerbações purulentas de bronquite crônica. A dose habitual foi de 2 g/dia por 10 dias e, em alguns casos, de 4 g/dia por 5 dias.

Infecções da pele e tecidos moles: A cefalexina foi eficaz no tratamento de infecções da pele e de tecidos moles, assim como nas infecções traumáticas e do pós-operatório. Nos estudos clínicos, a cura bacteriológica foi notada em 93% dos pacientes tratados com infecções da pele e de estruturas da pele causadas por *Staphylococcus aureus*. As condições tratadas incluíram infecções de feridas, furúnculos, impetigo, pioderma, úlcera da pele, abscesso subcutâneo, celulite e linfadenite.

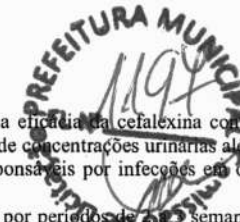
DiMattia et al² relataram resultados de um estudo multicêntrico, comparando a eficácia da cefalexina em regimes de dose de duas vezes ao dia vs. quatro vezes ao dia no tratamento de 154 pacientes com infecções dermatológicas. A idade da população variou de 1 mês a 70 anos. A dose total para o adulto foi de 1 g/dia e a dose pediátrica foi de 20 a 30 mg/kg/dia. Ambas as escalas de dose exibiram uma eficácia maior que 97%.

Browning¹ comparou doses de 1 g com 2 g de cefalexina administradas como 500 mg ou 1 g duas vezes ao dia no tratamento de infecções da pele e de estruturas da pele. Uma resposta satisfatória foi vista em 99%.

Infecções do trato urinário: Cento e oitenta e quatro pacientes foram admitidos em um estudo multi-institucional, paralelo, duplo-cego comparando cefalexina 250 mg administrada quatro vezes ao dia com cefalexina 500 mg administrada duas vezes ao dia em pacientes com infecções agudas do trato urinário inferior. Uma resposta sintomática satisfatória, definida como o desaparecimento ou melhora dos sinais e sintomas da infecção com nenhuma reincidência em 5 a 9 dias após o tratamento, foi vista em 92% dos pacientes na escala de administração duas vezes ao dia e em 90% dos pacientes na escala de administração quatro vezes ao dia. A cura bacteriológica foi atingida em 93% dos pacientes da escala de administração duas vezes ao dia e em 91% dos pacientes da escala de administração quatro vezes ao dia.

Fennell et al⁶ avaliaram a eficácia da cefalexina no tratamento de bacteriúria em 93 crianças. A cefalexina foi administrada como uma dose oral de 12,5 mg/kg quatro vezes ao dia por 2 semanas, seguida da mesma dose administrada duas vezes ao dia por 4 semanas. O tratamento com cefalexina erradicou os organismos sensíveis em 97% dos casos sem relação de reincidência, anomalia estrutural ou estado da função renal.

Weinstein¹⁹ revisou vários estudos da cefalexina no tratamento de infecções do trato urinário. Mais de 90% dos indivíduos com cistite, pielonefrite aguda (não sendo necessária a hospitalização) e infecções agudas do trato urinário não diferenciada responderam satisfatoriamente ao tratamento com cefalexina. O autor notou que concentrações significantes na urina são obtidas sempre após a administração de doses relativamente baixas. Aproximadamente 800 mcg de cefalexina por mL de urina estão presentes 2 horas após a administração de uma dose de 250 mg, e 50 mcg/mL estão presentes após 8 horas. Com uma dose de 500 mg, a



urina contém quase 2200 mcg/mL em 2 horas e, após 8 horas, as concentrações são de 400 a 500 mcg/mL. Ele notou que a eficácia da cefalexina contra os patógenos comuns do trato urinário foi bem estabelecida. O atributo de concentração na urina da cefalexina permite a obtenção de concentrações urinárias além de um excesso daqueles que necessitam inibir os microrganismos que poderiam ser considerados resistentes se eles fossem responsáveis por infecções em outros locais.

Levinson et al¹⁰ observaram 23 pacientes que receberam uma dose de 500 mg de cefalexina administrada quatro vezes ao dia por períodos de 2 a 3 semanas. A maioria dos pacientes teve evidências de anomalias estruturais ou infecções crônicas do trato urinário. Todos os 23 pacientes tornaram-se abacteriúricos dentro de 72 horas após o início do tratamento e 10 pacientes (43%) permaneceram abacteriúricos por 2 ou mais meses após a descontinuação do tratamento. Fairley⁴ relatou êxito no tratamento de 82% das infecções recorrentes do trato urinário em mulheres. A dose foi de 2 g/dia de cefalexina administrada por 1 a 2 semanas.

Infecções ósseas: Os resultados de um ensaio quantitativo de cefalexina presente no osso alveolar mandibular foram relatados por Shuford¹⁶. Dezesesseis pacientes receberam doses múltiplas de cefalexina (500 mg a cada 6 horas por no mínimo 48 horas) e amostras foram obtidas para o ensaio aproximadamente 1 hora após a última dose. Concentrações mensuráveis no osso alveolar variaram de 0,77 a 9,3 mcg/g, com uma média de 2,8 mcg/g.

Cinquenta espécimes de fluido articular foram obtidos de 16 crianças com artrite séptica. Após a administração de uma dose de 25 mg/kg de cefalexina, amostras simultâneas do soro e do fluido articular foram obtidas com concentrações médias de 17,1/11,3 mcg/mL em 2 horas, 3,1/6,2 mcg/mL em 4 horas e 0,7/1,8 mcg/mL em 6 horas.

Jalava et al⁷ administraram cefalexina, 1 g por via oral a cada 6 horas em 13 pacientes com artrite reumatoide e efusões crônicas do joelho sem artrite bacteriana. As concentrações encontradas no líquido sinovial (3,8 a 15,5 mcg/mL), sinóvia (1,6 a 5,6 mcg/g), cartilagem (3,0 a 5,3 mcg/g) e osso (1,3 a 3,1 mcg/g), após uma dose oral, foram altas o bastante para ter um efeito terapêutico na artrite bacteriana devido aos organismos sensíveis à cefalexina.

Não é possível a correlação direta dos níveis ósseos e dos resultados clínicos. Entretanto, os estudos clínicos demonstraram a eficácia da cefalexina no tratamento da osteomielite quando causada por organismos sensíveis.

Tetzlaff et al¹⁸ avaliaram o uso da cefalexina após 5 a 9 dias do tratamento com antibiótico parenteral em pacientes pediátricos com osteomielite e artrite supurativa. A cefalexina foi eficaz e bem tolerada por pacientes que receberam a droga em doses de 100 a 150 mg/kg/dia por 3 semanas a 14 meses.

Hughes et al⁹ relataram a eficácia da cefalexina no tratamento da osteomielite crônica em 14 pacientes. Muitos dos pacientes no estudo apresentavam-se com infecções que estavam presentes por, no mínimo, 1 ano; um paciente apresentava uma infecção por 15 anos. A dose de cefalexina foi de 1 g administrada quatro vezes ao dia, seguida por 500 mg administrada quatro vezes ao dia por um total de 6 semanas. O período de acompanhamento variou de 2 a 5 anos com uma média de 3,75 anos.

Infecções dentárias: Testes qualitativos *in vitro* indicam que a cefalexina tem atividade contra vários organismos isolados da cavidade oral, incluindo *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces* e estreptococo alfa.

Johnson e Foord⁸ relataram a respeito de 19 pacientes com infecções dentárias que receberam cefalexina, 1 ou 2 g por 7 dias. As respostas satisfatórias foram relatadas em 89% dos pacientes.

Stratford¹⁷ relatou a respeito de pacientes tratados de várias infecções, incluindo três com abscessos apicais da raiz. Os organismos infectantes foram *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus* e estreptococo beta-hemolítico (grupo C ou G). A dose de cefalexina foi de 4 g/dia por 5 dias. As infecções melhoraram em cada instância.

Os resultados de um ensaio quantitativo da cefalexina presente no osso alveolar mandibular e no sangue foram relatados por Shuford¹⁶. O estudo consistiu de 16 pacientes submetidos a extrações selecionadas e a alveoloplastia para o tratamento das condições dentárias. Todos os pacientes receberam cefalexina, 500 mg a cada 6 horas por no mínimo 48 horas antes da obtenção das amostras para o teste. Os níveis médios no sangue e no osso foram de 4,67 mcg/mL (variação de 1,1 a 12,6 mcg/mL) e 2,8 mcg/g (variação de 0,77 a 9,3 mcg/g), respectivamente. O autor notou que a média das concentrações de cefalexina no sangue e no osso excedeu aos valores de concentração mínima inibitória para os organismos comumente encontrados nas infecções dentárias e bacteremias. Nord¹⁴ demonstrou a presença da cefalexina sob os dentes no osso da mandíbula após a administração oral. Seis pacientes sem infecção na maxila receberam 500 mg de cefalexina após 12 horas de jejum. O pico dos níveis ósseos foi obtido após cerca de 2 horas e variou de 2,5 a 3,5 mcg/mL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Browning AK. The efficacy of twice daily cephalixin. *Pharmatherapeutica* 1981;2:559-564.
2. DiMattia AF, Sexton MJ, Smialowicz CR, Knapp WH Jr. Efficacy of two dosage schedules of cephalixin in dermatologic infections. *J Fam Pract* 1981;12:649-652.
3. Disney FA. Cephalixin in the treatment of upper respiratory tract infections. *Postgrad Med J* 1983;59(suppl 5):28.
4. Fairley KF. Cephalixin in recurrent urinary tract infection. *Postgrad Med J* 1970;46 (suppl):24.
5. Fass RJ, Perkins RL, Saslaw S, et al. Cephalixin-A new oral cephalosporin: Clinical evaluation in sixty-three patients. *Am J Med Sci* 1970;259:187.
6. Fennell RS III, Walker RD, Garin EH, Richard GA. Cephalixin in the management of bacteriuria: results in the treatment of 93 children. *Clin Pediatr* 1975;14:934-938.
7. Jalava S, Saarimaa H, Elfving R. Cephalixin levels in serum, synovial fluid and joint tissues after oral administration. *Scand J Rheumatol* 1977;6:250.
8. Johnson SE, Foord RD. Cephalixin dosage in general practice assessed by double-blind trial. *Curr Med Res Opin* 1972;1:37.
9. Hughes SPF, Nixon J, Dash CV. Cephalixin in chronic osteomyelitis. *J R Coll Surg Edinb* 1981;26:335-339.
10. Levison ME, Johnson WD, Thornhill TS, Kaye D. Clinical and *in vitro* evaluation of cephalixin. *JAMA* 1969;209:1331.
11. Marks JH, Garrett RT. Cephalixin in general practice. *Postgrad Med J* 1970;46(suppl):113.
12. McLinn SE, Daly JF, Jones JE. Cephalixin monohydrate suspension: Treatment of otitis media. *JAMA* 1975;234(2):171-173.
13. McLinn SE. Comparison of two dosage schedules in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J Int Med Res* 1983;11:145-148.
14. Nord CE. Distribution of cephalixin in the mandible. *Cephalosporins: Dimensions and Future*, Excerpta Medica, 1974:85-89.
15. Rosenthal IM, Metzger WA, Laxminarayana MS, et al. Treatment of pneumonia in childhood with cephalixin. *Postgrad Med J* 1971;47(suppl):51.
16. Shuford GM. Concentrations of cephalixin in mandibular alveolar bone, blood and oral fluids. *J Am Dent Assoc* 1979;99:47.
17. Stratford BC. Clinical experience with cephalixin. *Med J Aust* 1970;2:73-77.
18. Tetzlaff TR, McCracken GH Jr, Thomas ML. Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children. *J Pediatr* 1978;92:485.
19. Weinstein AJ. Cephalixin in the therapy of infections of the urinary tract. *Postgrad Med J* 1983;59:40-42.
20. T.M Speight, R.N Brogden, G.S Avery. Cephalixin: a review of its antibacterial, pharmacological and therapeutic properties. *Drugs* 3.1972;9:78.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A cefalexina é um antibiótico semissintético do grupo das cefalosporinas para administração oral. É o ácido 7-(D-amino-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico monodratado. Sua fórmula molecular é $C_{16}H_{17}N_3O_4S.H_2O$ e peso molecular de 365,4. Possui o núcleo dos demais antibióticos cefalosporínicos. O composto é um zwitterion, isto é, a molécula contém agrupamentos ácido e básico. O ponto isoeletrico da cefalexina em água é de aproximadamente 4,5 a 5. A forma cristalina da cefalexina é de monodrato. É um pó cristalino branco, com sabor amargo. A solubilidade em água é baixa à temperatura ambiente; 1 ou 2 mg/mL podem ser dissolvidos rapidamente; porém, concentrações mais altas são obtidas com dificuldade. As cefalosporinas diferem das penicilinas na estrutura do sistema bicíclico de anéis. A cefalexina tem um radical D-fenilglicílico como substituinte na posição 7-amino e um radical metil na posição 3.

Propriedades Farmacocinéticas

A cefalexina é ácido estável, podendo ser administrada sem considerar as refeições. É rapidamente absorvida após administração oral. Após doses de 250 mg, 500 mg e 1 g, níveis sanguíneos máximos médios de aproximadamente 9, 18 e 32 mcg/mL, respectivamente, foram obtidos em uma hora. Níveis mensuráveis estavam presentes por 6 horas após a administração. A cefalexina é excretada na urina por filtração glomerular e secreção tubular. Os estudos demonstraram que mais de 90% da droga foi excretada inalterada na urina dentro de 8 horas. As concentrações máximas na urina durante este período foram de aproximadamente 1.000 mcg, 2.200 mcg e 5.000 mcg/mL, após doses de 250 mg, 500 mg e 1 g, respectivamente.

Propriedades Farmacodinâmicas

Testes *in vitro* demonstram que as cefalosporinas são bactericidas porque inibem a síntese da parede celular. A cefalexina mostrou ser ativa tanto *in vitro* como em infecções clínicas contra a maioria dos seguintes microrganismos, conforme relacionadas no item **INDICAÇÕES**:

Aeróbicos gram-positivos: *Streptococcus beta-hemolítico*; *Estafilococos* (incluindo cepas coagulase positivas, coagulase negativas e produtoras de penicilinase); *Streptococcus pneumoniae* (cepas sensíveis à penicilina).

Aeróbicos gram-negativos: *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella spp.*; *Moraxella catarrhalis*; *Proteus mirabilis*.

Nota: Os estafilococos meticilino-resistentes e a maioria das cepas de enterococos são resistentes à cefalexina. Não é ativa contra a maioria das cepas de *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii* e *Proteus vulgaris*. A cefalexina não tem atividade contra as espécies de *Pseudomonas spp.* ou *Acinetobacter calcoaceticus*. Os *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes apresentam usualmente resistência cruzada aos antibióticos betalactâmicos.

Testes de Sensibilidade

Técnicas de Difusão: Os métodos quantitativos que requerem medidas de diâmetro de halos de inibição fornecem estimativas reproduzíveis da sensibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados, que foi recomendado para uso, com discos de papel para testar a sensibilidade dos microrganismos à cefalexina, utiliza discos com 30 mcg de cefalotina. A interpretação do método correlaciona os diâmetros dos halos de inibição obtidos com os discos com a concentração inibitória mínima (CIM) para cefalexina. Os relatórios de laboratório, dando resultados do teste de sensibilidade com disco único padrão, com um disco de cefalotina de 30 mcg devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do halo (mm)	Interpretação
≥ 18	(S) Sensível
15 - 17	(I) Intermediário
≤ 14	(R) Resistente

Um resultado "sensível" significa que o patógeno pode ser inibido pelas concentrações da substância antimicrobiana geralmente alcançáveis no sangue. O resultado "intermediário" indica que o resultado deve ser considerado equivocado e, se o microrganismo não apresentar sensibilidade a outras drogas clinicamente alternativas, o teste deve ser então repetido. Esta classificação sugere uma possível indicação clínica nos locais do organismo onde a droga se concentra fisiologicamente ou em situações onde altas doses da droga podem ser usadas. Esta classificação também abrange uma zona tampão que previne contra fatores técnicos que possam causar discrepâncias maiores na interpretação. Um resultado "resistente" indica que as concentrações alcançáveis da substância antimicrobiana no sangue são insuficientes para serem inibitórias e que outra terapia deverá ser escolhida.

As medidas de CIM e das concentrações alcançáveis das substâncias antimicrobianas podem ser úteis para orientar a terapia em algumas infecções (ver **Propriedades Farmacocinéticas** - informações sobre as concentrações alcançáveis nos locais da infecção e outras propriedades farmacocinéticas desta droga antimicrobiana).

Os métodos padronizados requerem o uso de microrganismos controlados em laboratório. O disco de cefalotina de 30 mcg deve dar os seguintes halos de inibição quando testados com estas cepas de controle para testes de laboratório:

Microrganismo	Diâmetro do halo (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	15-21
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	29-37

Técnicas de Diluição: Os métodos quantitativos usados para determinar os valores de CIM fornecem estimativas reproduzíveis da sensibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados utiliza a diluição em caldo, ágar, microdiluição ou equivalente com cefalotina. Os resultados da CIM devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM (mcg/mL)	Interpretação
≤ 8	(S) Sensível
16	(I) Intermediário
≥ 32	(R) Resistente

A interpretação deve ser como a estabelecida acima para resultados usando métodos de difusão.

Como com os métodos-padrão de difusão, os métodos de diluição requerem o uso de microrganismos de controle em laboratório. A cefalotina padrão em pó deve fornecer os seguintes valores de CIM:

Microrganismo	Varição do CIM (mcg/mL)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	4 - 16
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8 - 32
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,12 - 0,5

4. CONTRAINDICAÇÕES

A cefalexina monodratada é contraindicada para pacientes alérgicos às cefalosporinas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A cefalexina monodratada está classificada na categoria de risco B na gravidez.

ATENÇÃO: Este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: Antes de ser instituída a terapêutica com a cefalexina, deve-se pesquisar cuidadosamente reações prévias de hipersensibilidade às cefalosporinas e às penicilinas. Os derivados da cefalosporina-C devem ser administrados cuidadosamente a pacientes alérgicos à penicilina.

Reações agudas graves de hipersensibilidade podem levar à necessidade do uso de adrenalina ou outras medidas de emergência. Há alguma evidência clínica e laboratorial de imunogenicidade cruzada parcial entre as penicilinas e as cefalosporinas. Foram relatados casos de pacientes que apresentaram reações graves (incluindo anafilaxia) a ambas as drogas.

Qualquer paciente que tenha demonstrado alguma forma de alergia, particularmente a drogas, deve receber antibióticos com cautela, não devendo haver exceção com a cefalexina.

Foi relatada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos de amplo espectro (incluindo os macrolídeos, penicilinas semissintéticas e cefalosporinas); portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia em associação ao uso de antibióticos. Essas colites podem variar de gravidade, de leve a intensa com risco de vida. Casos leves de colite pseudomembranosa usualmente respondem somente com a interrupção do tratamento. Em casos moderados a graves, medidas apropriadas devem ser tomadas.

Os pacientes devem ser seguidos cuidadosamente para que qualquer reação adversa ou manifestação inusitada de idiosincrasia à droga possa ser detectada. Se ocorrer uma reação alérgica à cefalexina, a droga deverá ser suspensa e o paciente tratado com drogas apropriadas (por ex.: adrenalina ou outras aminas pressoras, anti-histamínicos ou corticosteroides).

O uso prolongado e/ou inadequado da cefalexina poderá resultar na proliferação de bactérias resistentes. A observação cuidadosa do paciente é essencial. Se uma superinfecção ocorrer durante a terapia, devem-se tomar as medidas apropriadas.

Quando indicada uma intervenção cirúrgica, esta deverá ser feita junto com a terapia antibiótica.

Antibióticos de amplo espectro devem ser prescritos com cuidado a pacientes com história de doença gastrointestinal, particularmente colite.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade: A administração oral diária de cefalexina a ratos em doses de 250 ou 500 mg/kg, antes e durante a gravidez, ou ratos e camundongos durante somente o período de organogênese, não teve efeito adverso na fertilidade, viabilidade fetal, peso fetal ou tamanho da ninhada, a cefalexina não mostrou aumento de toxicidade em ratos recém-nascidos e em desmamados, comparados com ratos adultos.

Pacientes Idosos e outros grupos de risco: Deve-se administrar com cautela cefalexina monodratada nestes indivíduos.

Gravidez: Categoria de risco na gravidez: B: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

Uso durante a lactação: A excreção da cefalexina no leite aumentou até 4 horas após uma dose de 500 mg, alcançando o nível máximo de 4 mcg/mL, decrescendo gradualmente, até desaparecer 8 horas após a administração; portanto, a cefalexina deve ser administrada com cuidado a mulheres que estão amamentando.

Pacientes Idosos: De um total de 701 indivíduos participantes de 3 estudos clínicos de cefalexina publicados, 433 (62%) tinham 65 anos ou mais. Em geral, não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre os pacientes idosos em comparação com indivíduos jovens, e em outra experiência clínica realizada não foram identificadas diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens, mas a grande sensibilidade de alguns indivíduos idosos não pode ser descartada.

Este medicamento é conhecido por ser substancialmente excretado pela via renal, e o risco de reações tóxicas devido ao medicamento pode ser grande em pacientes com insuficiência renal. Devido aos pacientes idosos serem mais propensos a apresentarem função renal diminuída, a escolha da dose deve ser feita com cautela e a função renal deve ser monitorada.

Insuficiência renal: A cefalexina deve ser administrada com cuidado na presença de insuficiência renal grave, tal condição requer uma observação clínica cuidadosa, bem como exames de laboratório frequentes, porque a dose segura poderá ser menor do que a usualmente recomendada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A cefalexina monodratada é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.

ATENÇÃO: Este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medimento

Em indivíduos saudáveis usando doses únicas de 500 mg de cefalexina e metformina, a C_{max} plasmática e a AUC da metformina aumentaram em média 34% e 24%, respectivamente. O clearance renal dessa droga diminuiu em média 14%. Não há informações acerca da interação de cefalexina e metformina em doses múltiplas.

Como ocorre com outros antibióticos betalactâmicos, a excreção renal da cefalexina é inibida pela probenecida.

Interações medicamento-exame laboratorial

Testes de COOMBS direto positivos foram relatados durante o tratamento com antibióticos cefalosporínicos. Em estudos hematológicos, nas provas de compatibilidade sanguínea para transfusão, quando são realizados testes "MINOR" de antiglobulina, ou nos testes de COOMBS nos recém-nascidos, cujas mães receberam antibióticos cefalosporínicos antes do parto, deve-se lembrar que um resultado positivo poderá ser atribuído à droga.

Poderá ocorrer uma reação falso-positiva para glicose na urina com as soluções de Benedict ou Fehling ou com os comprimidos de sulfato de cobre para teste.

Interações medicamento-alimento

A cefalexina pode ser usada independente das refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) e ao abrigo da luz. Conservar os frascos bem tampados. O prazo de validade do produto é de 24 meses contados a partir da data de fabricação impressa na embalagem. **Após aberto, válido por 14 dias em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas: suspensão oleosa, de cor laranja, homogênea, com sabor e odor de guaraná.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A cefalexina monodratada deve ser administrada por via oral e independente das refeições.

Agitar bem o frasco de cefalexina monodratada todas as vezes que for utilizar o produto.

Não há estudo de cefalexina monodratada administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Posologia

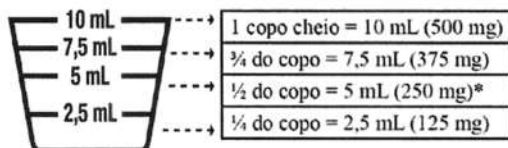


Figura representativa do copo dosador

*250 mg = 5 mL (1/2 copo) = 1 colher de chá.

Copo Dosador	
Copo dosador cheio = 10 mL	
MEDIDA	DOSE
Cefalexina 250 mg/5 mL	
¼ do copo dosador (2,5 mL)	125 mg
½ do copo dosador (5 mL)	250 mg
¾ do copo dosador (7,5 mL)	375 mg
1 copo dosador (10 mL)	500 mg

Adultos: As doses para adultos variam de 1 a 4 g diárias, em doses fracionadas. A dose usual para adultos é de 250 mg a cada 6 horas. Para tratar faringites estreptocócicas, infecções da pele e estruturas da pele e cistites não complicadas em pacientes acima de 15 anos de idade, uma dose de 500 mg ou 1 g pode ser administrada a cada 12 horas. O tratamento de cistites deve ser de 7 a 14 dias. Para infecções do trato respiratório, causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* é necessário usar uma dose de 500 mg a cada 6 horas. Infecções mais graves ou causadas por microrganismos menos sensíveis requerem doses mais elevadas. Se houver necessidade de doses diárias de cefalexina acima de 4 g, o médico deve considerar o uso de uma cefalosporina injetável, em doses adequadas.

Crianças: A dose diária recomendada para crianças é de 25 a 50 mg/kg em doses fracionadas. Para faringites estreptocócicas em pacientes com mais de um ano de idade, infecções leves e não complicadas do trato urinário e infecções da pele e estruturas da pele, a dose diária total poderá ser fracionada e usada a cada 12 horas. Nas infecções graves a dose pode ser dobrada. No tratamento da otite média, os estudos clínicos demonstraram que são necessárias doses de 75 a 100 mg/kg/dia fracionadas em 4 doses. No tratamento de infecções causadas por estreptococos beta-hemolíticos, a dose terapêutica deve ser administrada por 10 dias, no mínimo.

Exemplos de doses de cefalexina suspensão oral 250 mg/5 mL:

Peso (kg)	Dose de 25 mg/kg/dia <i>Dividida em duas vezes ao dia</i>	Dose de 50 mg/kg/dia <i>Dividida em duas vezes ao dia</i>
10	¼ do copo dosador duas vezes ao dia	½ do copo dosador duas vezes ao dia
20	½ do copo dosador duas vezes ao dia	1 copo dosador duas vezes ao dia
40	1 copo dosador duas vezes ao dia	2 copos dosadores duas vezes ao dia



9. REAÇÕES ADVERSAS

Gastrintestinais: Sintomas de colite pseudomembranosa podem aparecer durante ou após o tratamento com antibióticos, náuseas e vômitos tem sido relatados raramente. A reação adversa mais frequente tem sido a diarreia, sendo raramente grave o bastante para determinar a cessação da terapia. Tem também ocorrido dispêpsia, dor abdominal e gastrite. Como acontece com algumas penicilinas ou cefalosporinas, tem sido raramente relatada hepatite transitória e icterícia colostática.

Hipersensibilidade: Foram observadas reações alérgicas na forma de erupções cutâneas, urticária, angioedema e raramente eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, ou necrólise tóxica epidérmica. Essas reações geralmente desaparecem com a suspensão da droga. Terapia de suporte pode ser necessária em alguns casos. Anafilaxia também foi relatada.

Outras reações têm incluído prurido anal e genital, monilíase genital, vaginite e corrimento vaginal, tonturas, fadiga e dor de cabeça, agitação, confusão, alucinações, artralgia, artrite e doenças articulares. Tem sido raramente relatada nefrite intersticial reversível. Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica e elevações moderadas da transaminase glutâmico-oxalacética no soro (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica no soro (TGP) têm sido referidas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de uma superdose oral podem incluir náusea, vômito, dor epigástrica, diarreia e hematúria. Se outros sintomas surgirem é provável que sejam secundários à doença concomitante, a uma reação alérgica ou aos efeitos tóxicos de outra medicação.

Ao tratar uma superdose, considerar a possibilidade de intoxicação múltipla, interação entre drogas e cinética inusitada da droga no paciente.

Não será necessária a descontaminação gastrointestinal, a menos que tenha sido ingerida uma dose 5 a 10 vezes maior que a dose habitualmente recomendada.

Proteger a passagem de ar para o paciente e manter ventilação e perfusão.

Monitorar e manter meticulosamente dentro de limites aceitáveis os sinais vitais do paciente, os gases do sangue, eletrólitos séricos, etc. A absorção de drogas pelo trato gastrointestinal pode ser diminuída administrando-se carvão ativado, que em muitos casos é mais eficaz do que a êmese ou a lavagem; considerar o carvão ativado ao invés de ou em adição ao esvaziamento gástrico. Doses repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de algumas drogas que foram absorvidas.

Proteger as vias aéreas do paciente quando empregar o esvaziamento gástrico ou carvão ativado.

Diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão com carvão ativado, não foram estabelecidos como métodos benéficos nos casos de superdosagem com cefalexina; assim, seria muito pouco provável que um desses procedimentos pudesse ser indicado.

A DL50 oral da cefalexina em ratos é de 5.000 mg/kg.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.5562.0022
Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior
CRF- SP Nº 63.058

Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis - SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

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



Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/02/2020		10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2012	1042092/12-4	GÊNÉRICO – Alteração moderada de excipiente	26/08/2019	- Composição - Contraindicações - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS	Suspensão Oral – 250mg/5mL
18/12/2018	1188044/18-9	10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	- Contraindicações	VPS	Suspensão Oral - 250mg/5mL
26/02/2018	0147966/18-1	10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	- Contraindicações	VPS	Suspensão Oral - 250mg/5mL
19/12/2013	1069754/13-3	10459 – GÊNÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Suspensão Oral - 250mg/5mL





Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CEFALEXINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA	CNPJ	05.439.635/0001-03	Autorização	1.05.562-2
Processo	25351.434257/2005-25	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	10/07/2006
Nome Comercial	CEFALEXINA	Registro	155620022	Vencimento do registro	07/2026
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA			Medicamento de referência	KEFLEX
Classe Terapêutica	CEFALOSPORINAS			ATC	CEFALOSPORINAS
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML + COL <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200220015	SUSPENSAO ORAL	10/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR (FRASCO DE VIDRO ÂMBAR, CAPACIDADE ÚTIL 60ML, TIPO III, TERMINAÇÃO 24mm PARA SELO DE ALUMÍNIO COM REENTRÂNCIA INTERNA + TAMPA POLIPROPILENO BRANCA) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - COLHER-MEDIDA 1 Unidade(s) 				



Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + COL <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200220023	SUSPENSAO ORAL	10/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR (FRASCO DE VIDRO ÂMBAR, CAPACIDADE ÚTIL 120ML, TIPO III, TERMINAÇÃO 24mm PARA SELO DE ALUMÍNIO COM REENTRÂNCIA INTERNA + TAMPA POLIPROPILENO BRANCA) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () Acessório - COLHER-MEDIDA 1 Unidade(s) 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				

Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + COL CANCELADA OU CADUCA	1556200220031	SUSPENSAO ORAL	10/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapas de Fabricação: 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				



Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	-				
Destinação	Comercial				
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				
					
N°	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	100 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + COP CANCELADA OU CADUCA	1556200220041	SUSPENSAO ORAL	10/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	-				
Destinação	Comercial				
					



Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	50 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML + COP <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200220058	SUSPENSAO ORAL	10/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR (FRASCO DE VIDRO ÂMBAR, CAPACIDADE ÚTIL 60ML, TIPO III, TERMINAÇÃO 24mm PARA SELO DE ALUMÍNIO COM REENTRÂNCIA INTERNA + TAMPA POLIPROPILENO BRANCA) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () Acessório - COPO DOSADOR 1 Unidade(s) 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	50 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + COP <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200220066	SUSPENSAO ORAL	10/07/2006	24 meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA MONOIDRATADA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR (FRASCO DE VIDRO ÂMBAR, CAPACIDADE ÚTIL 120ML, TIPO III, TERMINAÇÃO 24mm PARA SELO DE ALUMÍNIO COM REENTRÂNCIA INTERNA + TAMPA POLIPROPILENO BRANCA) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () Acessório - COPO DOSADOR 1 Unidade(s) 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				





Am 99
Lic 10
D



cefazolina sódica
"medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999"



Pó para solução injetável
1 g

A handwritten scribble or signature at the bottom right corner of the page.

cefazolina sódica
"Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999"



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: cefazolina sódica

APRESENTAÇÕES

Cefazolina 1 g: cada frasco-ampola contém cefazolina sódica equivalente a 1 g de cefazolina na forma de pó para solução injetável. Embalagem com 50 frascos-ampola.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cefazolina 1 g - cada frasco-ampola contém 1,048 g de cefazolina sódica equivalente a 1 g de cefazolina. A cefazolina sódica contém 48,3 mg de sódio por grama.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cefazolina sódica é indicada para o tratamento das seguintes infecções graves causadas por microrganismos suscetíveis:

Infecções do Trato Respiratório causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (penicilino-suscetíveis e penicilino-resistentes), estreptococos beta-hemolíticos do grupo A.

A penicilina benzatina injetável é considerada o medicamento de escolha no tratamento e prevenção de infecções estreptocócicas, incluindo a profilaxia da febre reumática. A cefazolina é eficaz na erradicação dos estreptococos da nasofaringe; porém, até o momento não existem dados da eficácia da cefazolina na prevenção subsequente da febre reumática.

Infecções do Trato Urinário causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., e algumas cepas de *Enterobacter* e enterococos.

Infecções da Pele e Estruturas da Pele causadas por *Staphylococcus aureus* (penicilino-suscetíveis e penicilino-resistentes), estreptococos beta-hemolíticos do grupo A e outras cepas de estreptococos.

Infecções do Trato Biliar causadas por *Escherichia coli*, diversas cepas de estreptococos, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp. e *Staphylococcus aureus*.

Infecções Ósseas e Articulares causadas por *Staphylococcus aureus*.

Infecções Genitais (ex., prostatite e epididimite) causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp. e algumas cepas de enterococos.

Septicemia causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (penicilino-suscetíveis e penicilino-resistentes), *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp.

Endocardites causadas por *Staphylococcus aureus* (penicilino-suscetíveis e penicilino-resistentes) e estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. Culturas apropriadas e estudos de suscetibilidade devem ser realizados para determinar a suscetibilidade do microrganismo causador a cefazolina.

Profilaxia Cirúrgica: a administração profilática da cefazolina no pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório pode reduzir a incidência de algumas infecções pós-operatórias em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos classificados como contaminados ou potencialmente contaminados. O uso profilático da cefazolina pode também ser eficaz em pacientes cirúrgicos nos quais uma infecção no local da cirurgia pode representar um grave risco (por exemplo, durante cirurgia cardíaca a céu-aberto ou artroplastia próstética).

A administração profilática da cefazolina geralmente deve ser interrompida após um período de 24 horas após o procedimento cirúrgico. Em cirurgias onde a ocorrência de infecção pode ser particularmente devastadora (cirurgia cardíaca a céu-aberto e artroplastia próstética), a administração profilática da cefazolina pode ser continuada por 3 a 5 dias após a cirurgia. Se houver sinais de infecção, amostras para cultura devem ser colhidas para identificação do organismo causador, de modo a instituir-se um tratamento apropriado (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A cefazolina tem se mostrado efetiva em adultos e crianças⁽⁷⁾ contra infecções causadas por uma variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Níveis de cefazolina no soro são duas a três vezes maiores que as mesmas doses de cefaloridina ou cefalotina.⁽⁶⁾

A cefazolina tem atividade antibacteriana similar a da cefalotina. As principais vantagens em relação à cefalotina são sua concentração sérica mais alta e por maior período e a menor possibilidade de dor após a administração intramuscular.⁽⁸⁾

Em estudos clínicos, dos 394 pacientes com infecções geniturinárias causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*, 92,4% apresentaram resposta clínica favorável. Dos 32 pacientes acompanhados bacteriologicamente por pelo menos 2 semanas após o encerramento do tratamento para infecção no trato urinário, 27 (84%) não apresentaram bacteriúria durante esse período. Em pacientes com pneumonia e bronquite, uma alta porcentagem de respostas clínicas favoráveis foi observada, 93,8% e 88,9%, respectivamente. Uma resposta clínica favorável foi obtida em 92,7% dos 247 pacientes no grupo com infecção respiratória, e uma resposta bacteriológica satisfatória foi atingida em 76,1%. Dos 116 pacientes com infecções na pele e tecidos moles tratados com cefazolina, uma resposta clínica favorável de 88% foi atingida e uma resposta bacteriológica foi documentada em 78% dos pacientes. 43 casos de bacteremia foram tratados com cefazolina, obtendo-se uma resposta clínica favorável em 36 (83,7%), e uma resposta bacteriológica satisfatória em 34 (79,1%) pacientes. Dos 25 pacientes com

infecções ósseas e articulares variadas, o tratamento com cefazolina foi efetivo em 20 (80%) pacientes e uma resposta bacteriológica satisfatória foi obtida em 18 (72%) pacientes. A cefazolina mostrou-se clínica e bacteriologicamente efetiva em nove casos de endocardite estafilocócica e estreptocócica. Dos 15 pacientes com infecções em múltiplos locais, uma resposta clínica e bacteriológica favorável foi atingida em 14 (93%) pacientes.⁽⁶⁾

A cefazolina foi estudada no tratamento de 105 pacientes hospitalizados com uma variedade de infecções incluindo endocardite, pneumonia e infecções no trato urinário e na pele e tecidos moles, e obteve-se efetividade em 104 pacientes. A cefazolina também foi testada *in vitro* e mostrou ser efetiva contra estafilococos, pneumococos, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. e *Proteus mirabilis* pelo método de diluição em ágar. Os resultados do tratamento de pneumonia pneumocócica com cefazolina administrada por via intramuscular foram superiores aos com cefazolina por via oral.⁽⁹⁾

Em um estudo que avaliou a eficácia da cefazolina em comparação com placebo na prevenção de infecção em cirurgia vascular periférica, observou-se que infecções no local das incisões ocorreram com frequência significativamente menor após profilaxia perioperatória com cefazolina e efeitos adversos (flebite, erupção cutânea, resistência antimicrobiana) relacionados às 24 – 36 horas de uso de cefazolina não foram relatados. Dos 462 pacientes submetidos a cirurgia da aorta abdominal e extremidade vascular baixa, houve uma diferença significativamente maior nas taxas de infecção: 6,8% dos tratados com placebo *versus* 0,9% dos tratados com cefazolina. Até 8% das incisões abdominais de pacientes recebendo placebo tornaram-se infectadas *versus* 1,2% nos pacientes tratados com cefazolina. Incisões na virilha foram infectadas com baixa frequência, 1,1% para pacientes que receberam placebo *versus* nenhum paciente recebendo cefazolina.⁽¹⁰⁾

Em um estudo comparativo entre pacientes recebendo cefazolina ou placebo para profilaxia de cirurgia torácica não-cardíaca, a cefazolina reduziu significativamente a taxa de infecção da incisão – 1,5% no grupo recebendo cefazolina e 14% no grupo recebendo placebo. Uma dose pré-operatória única de 1 g de cefazolina foi efetiva na redução da taxa de infecção na incisão em cirurgia torácica cardíaca.⁽¹¹⁾

Em procedimentos cirúrgicos prolongados, recomenda-se a redosagem do antibiótico profilático durante o procedimento. A redosagem foi benéfica em procedimentos com duração de mais de 400 minutos: infecções ocorreram em 14 (7,7%) dos 182 pacientes que receberam redosagem e em 32 (16%) dos 200 pacientes que não receberam. A redosagem intraoperatória de cefazolina foi associada a uma redução de 16% no risco total de infecção no local da cirurgia após cirurgia cardíaca, incluindo procedimentos com duração de menos de 240 minutos.⁽¹²⁾

A cefazolina é equivalente à cefoxitina para a prevenção de endometrite pós-parto em mulheres submetidas à secção-C não eletiva primária.⁽¹³⁾

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: a cefazolina é uma cefalosporina semissintética para administração parenteral. É o sal sódico do 3-[[[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiol]metil]-8-oxo-7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0] octo-2-eno-2-ácido carboxílico.

Farmacocinética: após a administração intramuscular em voluntários saudáveis, as concentrações séricas médias de cefazolina foram 37 mcg/mL em 1 hora e 3 mcg/mL em 8 horas, com uma dose de 500 mg e, 64 mcg/mL em 1 hora e 7 mcg/mL em 8 horas com dose de 1 g. Após a administração intravenosa de cefazolina em voluntários saudáveis, as concentrações séricas médias apresentaram um pico de aproximadamente 185 mcg/mL e foram de aproximadamente 4 mcg/mL em 8 horas, com uma dose de 1 g. A meia-vida sérica da cefazolina é aproximadamente 1,8 hora após administração intravenosa e aproximadamente 2 horas após administração intramuscular. Em um estudo (usando voluntários saudáveis) com infusões intravenosas constantes de 3,5 mg/kg durante 1 hora (aproximadamente 250 mg) e 1,5 mg/kg nas 2 horas seguintes (aproximadamente 100 mg), a cefazolina produziu um nível sérico constante de aproximadamente 28 mcg/mL na terceira hora. Estudos com pacientes hospitalizados com infecção indicam que a cefazolina injetável produz níveis séricos médios equivalentes aos observados em voluntários saudáveis. Em pacientes sem doença obstrutiva biliar, os níveis na bile podem atingir ou exceder até 5 vezes os níveis séricos; porém, em pacientes com doença obstrutiva biliar, os níveis biliares de cefazolina são consideravelmente menores que os níveis séricos (< 1 mcg/mL).

No líquido sinovial, os níveis de cefazolina são comparáveis aos alcançados no soro cerca de 4 horas após a administração.

Estudos no sangue do cordão umbilical demonstram pronta transferência da cefazolina através da placenta. A cefazolina está presente em concentrações muito baixas no leite de mães que estão amamentando.

A cefazolina é excretada inalterada na urina. Nas primeiras 6 horas, aproximadamente 60% do medicamento são excretados na urina, aumentando para 70% a 80% em 24 horas.

A cefazolina atinge concentrações urinárias máximas de aproximadamente 2400 mcg/mL após doses intramusculares de 500 mg e de 4000 mcg/mL após doses de 1 g. Em pacientes submetidos à diálise peritoneal (2 L/h), a cefazolina produziu níveis séricos médios de aproximadamente 10 mcg/mL, após 24 horas de instilação de uma solução de diálise contendo 50 mg/mL e 30 mcg/mL após instilação de solução contendo 150 mg/mL. Os níveis médios de pico foram 29 mcg/mL com 50 mg/mL (três pacientes), e 72 mcg/mL com 150 mg/mL. A administração intraperitoneal da cefazolina é geralmente bem tolerada. Estudos controlados em voluntários adultos saudáveis recebendo 1 g, 4 vezes ao dia, durante 10 dias, monitorando exames hematológicos, AST, ALT, bilirrubinas, fosfatase alcalina, uremia, creatinina e exames de urina, não demonstraram qualquer alteração clinicamente significativa que fosse atribuída à cefazolina.

Microbiologia: testes *in vitro* demonstram que a ação bactericida das cefalosporinas resulta da inibição da síntese da parede celular.

A cefazolina é ativa *in vitro* e em infecções clínicas contra os seguintes microrganismos:

Aeróbicos Gram-positivos:

Staphylococcus aureus (incluindo cepas produtoras de penicilinase)

Staphylococcus epidermidis

Estreptococos beta-hemolíticos do Grupo A e outras cepas de estreptococos (muitas cepas de enterococos são resistentes)

Streptococcus pneumoniae

Obs.: estafilococos meticilina-resistentes são uniformemente resistentes à cefazolina.

Aeróbicos Gram-negativos:

Klebsiella spp.

Escherichia coli

Enterobacter aerogenes

Proteus mirabilis

Haemophilus influenzae

A maioria das cepas de *Proteus* indol positivos (*Proteus vulgaris*), *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii* e *Providencia rettgeri* é resistente. *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* (anteriormente *Mima-Herellea*) são quase uniformemente resistentes à cefazolina.



Testes de suscetibilidade

Técnicas de difusão: métodos quantitativos baseados na medição do diâmetro do halo proporcionam as estimativas mais precisas da suscetibilidade de microrganismos aos antibióticos. Um procedimento deste tipo⁽¹⁾ tem sido recomendado para testes de suscetibilidade à cefazolina com uso de discos.

O teste de suscetibilidade de *Staphylococcus* spp. padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), com um único disco com 30 mcg de cefazolina, deve ser interpretado de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do Halo (mm)	Interpretação
≥ 18	Suscetível
15-17	Intermediário
≤ 14	Resistente

Um resultado “susceptível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados, respondendo à terapia. Um resultado “intermediário” sugere que o microrganismo deve ser susceptível se altas doses forem usadas ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos (por ex.: urina). Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada. Procedimentos padronizados requerem o uso de microrganismos de controle laboratorial. O disco com 30 mcg de cefazolina deve apresentar os seguintes halos de inibição:

Microrganismo	Diâmetro do Halo (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	21-27
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	29-35

Técnicas de diluição: usar o método de diluição (caldo ou ágar) padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) ou equivalente. Os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) obtidos para *Staphylococcus* spp. devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM (mcg/mL)	Interpretação
≤ 8	Suscetível
16	Intermediário
≥ 32	Resistente

Um resultado “susceptível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o microrganismo deve ser susceptível se altas doses forem usadas ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos (por ex.: urina). Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada. Procedimentos padronizados requerem o uso de microrganismos de controle laboratorial. A cefazolina-padrão deve fornecer os seguintes valores de CIM:

Microrganismo	CIM (mcg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25-1
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1-4

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cefazolina sódica é contraindicada em pacientes com histórico de alergia a antibióticos do grupo das cefalosporinas, penicilina, derivados da penicilina e penicilamina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes do tratamento com cefazolina sódica ser instituído, um cuidadoso questionamento deve ser feito para determinar se o paciente já apresentou reações de hipersensibilidade a outros medicamentos, particularmente à cefazolina, outras cefalosporinas, penicilinas ou penicilaminas. Recomenda-se cuidado especial ao administrar cefazolina a pacientes penicilino-sensíveis, pois a hipersensibilidade cruzada entre antibióticos betalactâmicos pode ocorrer em até 10% dos pacientes com histórico de alergia a penicilina. Se uma reação alérgica a cefazolina ocorrer, interrompa o tratamento com o medicamento. Reações de hipersensibilidade aguda graves podem requerer tratamento com epinefrina (adrenalina) e outras medidas de emergência, incluindo oxigênio, fluidos intravenosos, anti-histamínicos intravenosos, corticosteroides, aminas pressoras e monitoração das vias aéreas, conforme indicação clínica.

Foram relatados casos de colite pseudomembranosa com quase todos os agentes antibacterianos incluindo a cefazolina, cuja gravidade pode variar de leve a risco de morte. Portanto, deve-se considerar este diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia após administração de agentes antibacterianos. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o aumento de crescimento de clostrídeos. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma das causas primárias da colite associada ao uso de antibióticos.

Estabelecido o diagnóstico de colite pseudomembranosa, medidas terapêuticas apropriadas devem ser iniciadas. Os casos leves de colite pseudomembranosa geralmente respondem apenas com a interrupção do tratamento. Em casos de colite moderada a grave, o tratamento deve incluir sigmoidoscopia, estudos bacteriológicos apropriados e suplementação de líquidos, eletrólitos e proteínas. Quando não há melhora após a interrupção da droga ou quando a colite é grave, deve-se utilizar um antibacteriano eficaz para o tratamento de colite. Outras causas de colites devem ser excluídas.

A cefazolina, assim como todas as cefalosporinas, deve ser prescrita com cautela a indivíduos com história de doença gastrointestinal, particularmente colite.

O uso prolongado da cefazolina pode resultar em crescimento aumentado de microrganismos não suscetíveis. A observação clínica cuidadosa do paciente é essencial.

Quando a cefazolina é administrada a pacientes com baixo débito urinário devido à diminuição da função renal, uma dose diária menor é necessária (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Assim como com outros antibióticos betalactâmicos, convulsões podem ocorrer se altas doses forem administradas a pacientes com diminuição da função renal (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

A administração intratecal de cefazolina não está aprovada; houve relatos de toxicidade grave ao sistema nervoso central, incluindo convulsões, quando a cefazolina foi administrada por esta via.

Carcinogênese, mutagênese: não foram realizados estudos mutagênicos e de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico da cefazolina.

Uso na Gravidez: categoria de Risco B.

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

Estudos de reprodução foram realizados em camundongos, ratos e coelhos, com doses até 25 vezes superiores à dose humana habitual, e não revelaram nenhuma evidência de prejuízo sobre a fertilidade ou dano ao feto causado por cefazolina. Entretanto, não há estudos bem controlados em mulheres grávidas e os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta humana.

Trabalho de Parto: quando a cefazolina foi administrada antes da cirurgia cesariana, os níveis do medicamento no sangue do cordão umbilical foram aproximadamente um quarto a um terço dos níveis do medicamento na mãe. A droga parece não ter nenhum efeito adverso no feto.

Uso na lactação: a cefazolina está presente em níveis muito baixos no leite materno. Entretanto, não foram documentados problemas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em pacientes com diminuição da função renal: pacientes podem necessitar de um ajuste de dose se houver diminuição da função renal.

Uso em crianças: a segurança e a eficácia em prematuros ainda não foram estabelecidas. (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Aminoglicosídeos (ex.: amicacina, gentamicina e tobramicina): um aumento na incidência de nefrotoxicidade foi relatado após a administração concomitante de antibióticos cefalosporínicos e aminoglicosídeos. Não se recomenda a mistura de cefazolina com outras medicações. A mistura de antibacterianos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) e aminoglicosídeos pode resultar na inativação de ambas as substâncias. Se clinicamente necessário, elas devem ser administradas separadamente (não misturá-las no mesmo frasco ou numa mesma bolsa intravenosa).

Varfarina: os efeitos anticoagulantes da varfarina foram aumentados com a utilização concomitante com cefazolina. Pode ser necessário reduzir a dose de varfarina.

Heparina: o uso concomitante de cefazolina e heparina pode aumentar o risco de sangramento.

Probenecida: a probenecida aumenta as concentrações plasmáticas de cefazolina e pode aumentar os riscos de toxicidade.

Interações com Testes Laboratoriais: reações falso-positivas para glicose na urina podem ocorrer com solução de Benedict ou solução de

Fehling, mas não com testes enzimáticos.

Testes de antiglobulina (Coombs) diretos e indiretos positivos ocorreram em pacientes que receberam cefazolina; este fato também pode ocorrer em neonatos cujas mães receberam cefalosporinas antes do parto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cefazolina sódica deve ser armazenada em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz. O medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz, por até 12 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) protegido da luz, por até 24 horas (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Características físicas e organolépticas:

Aspecto físico do pó: pó cristalino branco a quase branco.

Características da solução após reconstituição: solução incolor a amarela (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Características da solução após diluição: solução incolor a amarela (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída e/ou diluída de cefazolina sódica pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

ATENÇÃO: as doses são dadas em termos de cefazolina.

Adultos e Adolescentes

Infecção Urinária Aguda (não complicada): 1 g a cada 12 horas por infusão intravenosa.

Pneumonia Pneumocócica: 500 mg a cada 12 horas por infusão intravenosa.

Endocardite (profilaxia): 1 g, 30 minutos antes da cirurgia, por infusão intravenosa.

Profilaxia cirúrgica (infusão intravenosa)

Antes da cirurgia: 1 g, 30 a 60 minutos antes do início da cirurgia.

Durante a cirurgia (procedimentos com duração de 2 horas ou mais): 500 mg a 1 g.

Depois da cirurgia: 500 mg a 1 g a cada 6 a 8 horas, até 24 horas após a cirurgia.

É importante que a dose pré-operatória seja administrada exatamente (30 minutos a uma hora) antes do início da cirurgia de tal modo que níveis adequados de cefazolina estejam presentes no sangue e nos tecidos no momento da incisão cirúrgica inicial.

Em cirurgias onde a ocorrência de uma infecção pode ser particularmente devastadora (por exemplo, cirurgia cardíaca a céu-aberto ou artroplastia protética), a administração profilática da cefazolina deve ser continuada por 3 a 5 dias após o término da cirurgia.

Outras Infecções

Infecções leves: 250 a 500 mg a cada 8 horas, por infusão intravenosa.

Infecções moderadas a graves: 500 mg a 1 g, a cada 6 a 8 horas, por infusão intravenosa.

Limite de dose para adultos: 6 g por dia, embora em raras ocasiões doses de até 12 g por dia foram utilizadas.

Crianças

Endocardite (profilaxia): 25 mg por quilograma de peso corporal, 30 minutos antes do início do procedimento, por infusão intravenosa.

Outras infecções

Crianças a partir de 1 mês de idade (infusão intravenosa)

Infecção leve a moderada: 6,25 a 12,5 mg por quilograma de peso corporal a cada 6 horas ou 8,3 a 16,7 mg por quilograma de peso corporal a cada 8 horas.

Infecção grave: 25 mg por quilograma de peso corporal a cada 6 horas ou 33,3 mg por quilograma de peso corporal a cada 8 horas.

Crianças com menos de 1 mês de idade (infusão intravenosa): 20 mg por quilograma de peso corporal, a cada 8 ou 12 horas.

Idosos

Pode ser necessário ajustar a dose em função da condição renal (ver doses para **Adultos com diminuição da função renal**).

Limite de dose para idosos acima de 75 anos de idade: 500 mg a cada 8 horas (mesmo com *clearance* de creatinina normal).



Pacientes com diminuição da função renal

Adultos com diminuição da função renal: após uma dose inicial apropriada à gravidade do caso, as doses devem ser ajustadas de acordo com esquema abaixo que considera o *clearance* de creatinina (ver Tabela 1).

Tabela 1: Ajuste de Dose para Adultos com Diminuição da Função Renal

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose
≥ 55	Dose usual
35-54	Dose usual a cada 8 ou 12 horas
11-34	Metade da dose usual a cada 12 horas
≤ 10	Metade da dose usual a cada 18 ou 24 horas



Crianças com diminuição da função renal: após uma dose inicial apropriada à gravidade do caso, as doses devem ser ajustadas de acordo com o esquema abaixo que considera o *clearance* da creatinina (ver Tabela 2).

Tabela 2: Ajuste de Dose para Crianças com Diminuição da Função Renal

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose
≥ 70	Dose usual para crianças
40-70	7,5 a 30 mg por quilograma de peso corporal a cada 12 horas
20-40	3,1 a 12,5 mg por quilograma de peso corporal a cada 12 horas
5-20	2,5 a 10 mg por quilograma de peso corporal a cada 24 horas

Duração do tratamento

Como na terapia com antibióticos em geral, o tratamento com cefazolina sódica deve ser prolongado por um mínimo de 48 a 72 horas após abaixar a temperatura do paciente, ou após a constatação da erradicação bacteriana.

Modo de usar

ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, tem menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

Cefazolina sódica 1 g – VIA INTRAMUSCULAR

Reconstituição

Diluyente: lidocaína 0,5% ou água para injetáveis. **Volume:** 2,5 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 3,2 mL e concentração de aproximadamente 312,5 mg/mL.

Aspecto da solução reconstituída: solução incolor a amarela.

Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 12 horas, protegido da luz.

Refrigeração (2°C a 8°C): 24 horas, protegido da luz.

ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída de cefazolina sódica pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.

Administração: injetar em grande massa muscular. Em adultos, nas nádegas (quadrante superior externo); em crianças, na face lateral da coxa.

ATENÇÃO: o produto reconstituído com lidocaína 0,5% não pode ser administrado por via intravenosa.

Cefazolina sódica 1 g – VIA INTRAVENOSA DIRETA

Reconstituição

Diluyente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10,6 mL e concentração de aproximadamente 94 mg/mL.

Aspecto da solução reconstituída: solução incolor a amarela.

Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 12 horas, protegido da luz.

Refrigeração (2°C a 8°C): 24 horas, protegido da luz.

ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída de cefazolina sódica pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.

Administração: injetar direto na veia durante 3 a 5 minutos.



Cefazolina sódica 1g – INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição

Diluyente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10,6 mL e concentração de aproximadamente 94 mg/mL.

Aspecto da solução reconstituída: solução incolor a amarela.

Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 12 horas, protegido da luz.

Refrigeração (2°C a 8°C): 24 horas, protegido da luz.

ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída de cefazolina sódica pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.

Diluição

Diluyente: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 50 mL a 100 mL.

Após diluição com 100 mL, o produto tem concentração de aproximadamente 9 mg/mL.

Aspecto da solução diluída: solução incolor a amarela.

Estabilidade após diluição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 12 horas, protegido da luz.

Refrigeração (2°C a 8°C): 24 horas, protegido da luz.

ATENÇÃO: como ocorre com outras cefalosporinas, a cor da solução reconstituída de cefazolina sódica pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.

Tempo de infusão: 30 a 60 minutos.

Outras soluções compatíveis:

Glicose 10%

Injeção de Ringer Lactato

Injeção de Ringer

Incompatibilidades: não se recomenda a mistura de cefazolina com outras medicações. A mistura de antibacterianos betalactâmicos (penicilina e cefalosporinas) e aminoglicosídeos pode resultar em inativação de ambas substâncias. Se clinicamente necessário elas devem ser administradas separadamente (não misturá-las no mesmo frasco ou numa mesma bolsa intravenosa).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações foram reportadas:

Hipersensibilidade: anafilaxia, eosinofilia, prurido, febre à droga, erupções cutâneas e Síndrome de Stevens-Johnson.

Reações locais: raros casos de flebite no local da injeção foram relatados. Pode ocorrer dor no local da injeção após administração intramuscular; induração.

Gastrintestinais: diarreia, estomatite por *Candida*, vômitos e náuseas, cólicas de estômago, anorexia e colite pseudomembranosa. O início dos sintomas da colite pseudomembranosa pode ocorrer durante ou após o tratamento com antibióticos (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Hematológicas: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia e trombocitemia.

Hepáticas: elevação transitória de AST, ALT e fosfatase alcalina foi observada. Assim como em outras cefalosporinas, foram relatados casos de hepatites.

Renais: uremia e aumento de creatinina. Foram relatados casos de insuficiência renal.

Outras reações: prurido genital e anal (incluindo prurido vulvar, monilíase genital e vaginite).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: os sinais e sintomas tóxicos após uma superdose de cefazolina podem incluir dor, inflamação e flebite no local da injeção. A administração de grandes doses inadequadas de cefalosporinas parenterais pode causar tontura, parestesia e cefaleia. Após uma superdose podem ocorrer convulsões com algumas cefalosporinas, particularmente em pacientes com insuficiência renal, nos quais pode ocorrer acúmulo. As anormalidades nos valores de laboratório que podem ocorrer, após uma superdose, incluem elevações na creatinina, nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), enzimas hepáticas e bilirrubina, teste de Coombs positivo, trombocitose, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia e aumento do tempo de protrombina.

Tratamento: ao tratar uma superdosagem, considerar a possibilidade de superdosagem de múltiplas drogas, interação entre drogas e de cinética inusitada da droga no paciente.

Se ocorrerem convulsões, a droga deve ser suspensa imediatamente e uma terapia anticonvulsivante deve ser administrada, se clinicamente



7

indicado. Proteger a passagem de ar para o paciente e manter ventilação e perfusão. Monitorar e manter meticulosamente dentro de limites aceitáveis os sinais vitais do paciente, os gases do sangue, eletrólitos séricos, etc. Em casos de superdosagem grave, especialmente em pacientes com insuficiência renal, deve ser considerada a hemodiálise e hemoperfusão combinada, se falhar a resposta com outras terapias. Contudo, não há dados disponíveis sobre esta terapia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800-722-6001 se você precisar de mais orientações.

Referências Bibliográficas

1. Bauer, A.W.; Kirby, W.M.M.; Sherris, J.C., and Turck, M.: Antibiotic Testing by a Standardized Single Disc Method. *Am. J. Clin. Path.* 45:493, 1966. Standardized Disc Susceptibility Test. *Federal Register* 39: 19182-19184, 1974.
2. Handbook on Injectable Drugs, 15th Edition, 2009, Lawrence A. Trissel, American Society of Health-System Pharmacists R.
3. Drug Information for the Health Care Professional - USP DI, 27th Edition, 2007, Thomson - Micromedex.
4. Drug information, 2008, American Society of Health-System Pharmacists.
5. Drug Interaction Facts, 2010, Facts & Comparisons.
6. Gold JA, McKee JJ, Ziv DS. Experience with cefazolin: an overall summary of pharmacologic and clinical trials in man. *J Infect Dis.* 1973 Oct; 128(Suppl): S415-S421.
7. Khan AJ. Clinical and laboratory evaluation of cefazolin: a new cephalosporin antibiotic in pediatric patients. *Curr Ther Res.* 1973 Oct; 15(10):727-33.
8. Kristen R, Levinson ME, Kaye D. Clinical and in vitro evaluation of cefazolin, a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 1973 Feb; 3(2): 168-174.
9. Madhavan T, Quinn EL, Freimer E, Fisher E J, Cox F, Burch K, Pohlod D. Clinical studies of cefazolin and comparison with other cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1973 Nov; 4(5): 525-531.
10. Kaiser AB, Clayton KR, Mulherin JL, Jr, Roach AC, Allen TR, Edwards WH, Dale WA. Antibiotic prophylaxis in vascular surgery. *Ann Surg.* 1978 Sep; 188(3): 283-289.
11. Aznar R, Mateu M, Miro JM, Gatell JM, Gimferrer JM, Aznar E, Mallolas J, Soriano E, Sanchez-Lloret J. Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: cefazolin versus placebo. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991; 5(10): 515-518.
12. Zanetti G, Giardina R, Platt R. Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery. *Emerging Infectious Diseases.* 2001 Sep-Oct; 7(5): 828-831.
13. Currier JS, Tosteson TD, Platt R. Cefazolin compared with cefoxitin for cesarean section prophylaxis: the use of a two-stage study design. *J Clin Epidemio.* 1993 Jul; 46(7):625-30.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.5562.0055

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior- CRF-SP nº 63.058

Fabricado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.
Sumaré – SP

ou

Fabricado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.
Cosmópolis – SP

Registrado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

IB160321



Anexo B
Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável I g.
18/06/2020	1935840/20-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Submissão inicial do texto no Bulário Eletrônico da Anvisa	VPS	Pó para solução injetável I g.



Consultas / Medicamentos / Medicamentos



Detalhe do Produto: cefazolina sódica

Nome da Empresa Detentora do Registro	ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA	CNPJ	05.439.635/0001-03	Autorização	1.05.562-2
Processo	25351.648885/2018-19	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	30/09/2019
Nome Comercial	cefazolina sódica	Registro	155620055	Vencimento do registro	09/2029
Princípio Ativo	CEFAZOLINA SÓDICA			Medicamento de referência	KEFAZOL
Classe Terapêutica	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES			ATC	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1 G PO SOL INJ CT FA VD TRANS X 10ML ATIVA	1556200550015	PO INJETAVEL	30/09/2019	24 meses
Princípio Ativo	CEFAZOLINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				

Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo • Fabricante: Antibióticos do Brasil Ltda CNPJ: - 05.439.635/0008-80 Endereço: SUMARÉ - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				
Via de Administração	INTRAVENOSA				
Conservação	-				
Restrição de prescrição	-				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1 G PO SOL INJ CT 25 FA VD TRANS X 10ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200550023	PO INJETAVEL	30/09/2019	24 meses
Princípio Ativo	CEFAZOLINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				



Local de Fabricação

- **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA
CNPJ: - 05.439.635/0001-03
Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo
- **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda
CNPJ: - 05.439.635/0008-80
Endereço: SUMARÉ - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação:

**Via de Administração**

INTRAVENOSA

Conservação

-

Restrição de prescrição

-

Restrição de uso

Adulto e Pediátrico

Destinação

Hospitalar

Tarja

-

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	1 G PO SOL INJ CT 50 FA VD TRANS X 10ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200550031	PO INJETAVEL	30/09/2019	24 meses

Princípio Ativo

CEFAZOLINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação

-

Embalagem

-



Local de Fabricação

- **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA
CNPJ: - 05.439.635/0001-03
Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo
- **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda
CNPJ: - 05.439.635/0008-80
Endereço: SUMARÉ - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação:

Via de Administração INTRAVENOSA

Conservação -

Restrição de prescrição -

Restrição de uso Adulto e Pediátrico

Destinação Hospitalar

Tarja -

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	1 G PO SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML + DIL AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1556200550041	PO INJETAVEL	30/09/2019	24 meses

Princípio Ativo CEFAZOLINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem -

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA
CNPJ: - 05.439.635/0001-03
Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo
- **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda
CNPJ: - 05.439.635/0008-80
Endereço: SUMARÉ - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação:

Via de Administração

INTRAVENOSA

Conservação

-

Restrição de prescrição

-

Restrição de uso

Adulto e Pediátrico

Destinação

Hospitalar

Tarja

-

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	1 G PO SOL INJ CT 25 FA VD TRANS X 10 ML + 25 DIL AMP PLAS TRANS X 10 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200550058	PO INJETAVEL	30/09/2019	24 meses
Princípio Ativo	CEFAZOLINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				



Local de Fabricação

- **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA
CNPJ: - 05.439.635/0001-03
Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo
- **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda
CNPJ: - 05.439.635/0008-80
Endereço: SUMARÉ - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação:

Via de Administração INTRAVENOSA

Conservação -

Restrição de prescrição -

Restrição de uso Adulto e Pediátrico

Destinação Hospitalar

Tarja -

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	1 G PO SOL INJ CT 50 FA VD TRANS X 10 ML + 50 DIL AMP PLAS TRANS X 10 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200550066	PO INJETAVEL	30/09/2019	24 meses

Princípio Ativo CEFAZOLINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem -

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA
CNPJ: - 05.439.635/0001-03
Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo
- **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda
CNPJ: - 05.439.635/0008-80
Endereço: SUMARÉ - SP - BRASIL
Etapa de Fabricação:

Via de Administração

INTRAVENOSA

Conservação

-

Restrição de prescrição

-

Restrição de uso

Adulto e Pediátrico

Destinação

Hospitalar

Tarja

-

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	1G PO SOL INJ CT FA VD TRANS X 10ML + BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200550074	PO INJETAVEL	30/09/2019	24 meses
Princípio Ativo	CEFAZOLINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				



Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo • Fabricante: Antibióticos do Brasil Ltda CNPJ: - 05.439.635/0008-80 Endereço: SUMARÉ - SP - BRASIL Etapa de Fabricação:
Via de Administração	INTRAVENOSA
Conservação	-
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	1 G PO SOL INJ CX 25 FA VD TRANS X 10 ML + 25 BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML ATIVA	1556200550082	PO INJETAVEL	30/09/2019	24 meses
Princípio Ativo	CEFAZOLINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				



Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo • Fabricante: Antibióticos do Brasil Ltda CNPJ: - 05.439.635/0008-80 Endereço: SUMARÉ - SP - BRASIL Etapas de Fabricação: 				
Via de Administração	INTRAVENOSA				
Conservação	-				
Restrição de prescrição	-				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	1G PO SOL INJ CX 50 FA VD TRANS X 10ML + 50 BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200550090	PO INJETAVEL	30/09/2019	24 meses
Princípio Ativo	CEFAZOLINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				



Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA CNPJ: - 05.439.635/0001-03 Endereço: COSMÓPOLIS - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo • Fabricante: Antibióticos do Brasil Ltda CNPJ: - 05.439.635/0008-80 Endereço: SUMARÉ - SP - BRASIL Etapa de Fabricação:
Via de Administração	INTRAVENOSA
Conservação	-
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Hum 100
Lic 8
D



ceftriaxona dissódica hemieptaidratada

“Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”



Pó para solução injetável

1 g

A handwritten signature in the bottom right corner of the page.

ceftriaxona dissódica hemieptaidratada
"Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999"

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: ceftriaxona dissódica hemieptaidratada

APRESENTAÇÕES

ceftriaxona 1 g: cada frasco-ampola contém ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona na forma de pó para solução injetável.
Embalagem com 50 frascos-ampola.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1,193 g de ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona.
Cada frasco-ampola contém aproximadamente 83 mg de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de infecções causadas por microrganismos suscetíveis à ceftriaxona, como:

- Sepsis;
- Meningite;
- Borreliose de Lyme disseminada (estágios iniciais e tardios da doença) (doença de Lyme);
- Infecções intra-abdominais (peritonites, infecções do trato gastrointestinal e biliar);
- Infecções ósseas, articulares, tecidos moles, pele e feridas;
- Infecções em pacientes imunocomprometidos;
- Infecções renais e do trato urinário;
- Infecções do trato respiratório, particularmente pneumonia e infecções otorrinolaringológicas;
- Infecções genitais;
- Profilaxia perioperatória de infecções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com ceftriaxona é eficaz em infecções de gravidade variável, incluindo a sepsis neonatal e em adultos, causadas por microrganismos suscetíveis.^{36, 11, 39}

É indicada no tratamento empírico da meningite em crianças acima de 1 ano associado à ampicilina.⁹ Sua eficácia em adultos é comparável à da associação ampicilina e cloranfenicol¹² e, em crianças, aos seguintes antibióticos: cloranfenicol, ampicilina (isolados ou em associação), cefepima e cefotaxima, com a vantagem de posologia apenas uma vez ao dia.^{9, 33, 30}

No tratamento das infecções respiratórias agudas ou crônicas agudizadas sua eficácia é observada em crianças, adultos e idosos, na pneumonia comunitária e hospitalar, de gravidade variável, e em casos graves.^{31, 15, 10, 19, 4, 23}

Seu uso em dose única no tratamento da otite média aguda em crianças tem eficácia similar à do tratamento com amoxicilina durante 7 a 10 dias, associação amoxicilina e ácido clavulânico e sulfametoxazol e trimetoprima, e tem sua indicação como alternativa quando a aderência ao tratamento for questionável.^{38, 5, 3}

Ceftriaxona mostrou-se eficaz no tratamento das infecções renais e do trato urinário não complicadas e complicadas.^{4, 18} Sua eficácia e segurança também foram demonstradas em mulheres grávidas,⁴⁰ crianças e adolescentes.²¹

No tratamento da peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos, ocorre cura bacteriológica de até 100% em 48 horas.¹⁴ Na febre tifoide seu uso é seguro e eficaz, em adultos e crianças, comparável ao cloranfenicol.²⁷ Nas diarreias causadas por *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* e *Campylobacter*, em crianças, tem eficácia similar quando comparado ao ciprofloxacino.²²

Sua eficácia também é observada no tratamento empírico de infecções bacterianas em crianças e adultos imunocomprometidos com neutropenia febril e câncer.^{17, 25, 1} Nesses pacientes, o uso de ceftriaxona diária, uma vez ao dia, é mais custo efetivo do que a ceftazidima, três doses ao dia, ambos em associação à amicacina.^{32, 1}

Na profilaxia perioperatória de infecções, sua administração em dose única no pré-operatório tem eficácia superior ou igual a outros antibióticos administrados em múltiplas doses. É superior à associação de gentamicina e metronidazol em cirurgias intestinais²⁸ e a cefoxitina, em cirurgias abdominais.²⁹ Em relação à cefepima (esta também em dose única), a eficácia nas cirurgias colorretais é semelhante.⁴¹ Nas cirurgias ginecológicas, biliares e cardiovasculares, a eficácia de sua administração em dose única é similar a cefazolina em múltiplas doses.^{16, 20, 35} Nas cirurgias mamárias, observou-se menor incidência de infecção pós-operatória quando comparado a ceftazidima.³⁷ Nas cirurgias ortopédicas sua eficácia é semelhante à de cefuroxima.²⁶



Na profilaxia de infecção após trauma penetrante, a administração precoce (dentro de 2 horas) de ceftriaxona 2 g em dose única tem eficácia semelhante ao uso da cefoxitina na dose de 2 g, 3 vezes ao dia por 3 dias, associado a um menor custo de tratamento.³⁴

A eficácia da ceftriaxona em dose única no tratamento do cancroide é similar à azitromicina.²⁴ Sua associação com doxiciclina é tão eficaz quanto a associação clindamicina e ciprofloxacino no tratamento da doença inflamatória pélvica.²

No tratamento da doença de Lyme, mostra-se superior à penicilina e pode ser considerada droga de escolha.^{6,7,8}

No tratamento das celulites, sua eficácia é comparável a cefazolina.¹³



Referências Bibliográficas:

1. Ariffin H, Arasu A, Mahfuzah M et al: Single-daily ceftriaxone plus amikacin versus thrice-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:38-43.
2. Arrendondo JL, Diaz V, Gaitan H et al: Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis* 1997; 24:170-178.
3. Barnett E, Teele D, Klein J et al: Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. *Pediatrics* 1997; 99:23-28.
4. Brogden RN & Ward A: Ceftriaxone: a reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs* 1988; 35:604-645.
5. Cohen R, Navel M, Grunberg J et al: One dose ceftriaxone vs ten days of amoxicillin/clavulanate therapy for acute otitis media: clinical efficacy and change in nasopharyngeal flora. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:403-409.
6. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H et al: Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 1987; 155:1322-1325.
7. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ et al: Treatment of late Lyme borreliosis - randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1:1191-1194.
8. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ et al: Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337:289-294.
9. Feigin RD, McCracken GH & Klein JO: Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:785-814.
10. Garber GE, Auger P, Chan RMT et al: A multicenter, open comparative study of parenteral cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of nosocomial lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:85-88.
11. Ghosen V, Chamali R, Bar-Moshe O et al: Clinical study of Rocephin(R), a 3rd generation cephalosporin in various septicaemias. *Chemotherapy* 1981; 27(suppl 1):100-103.
12. Girgis NI, Abu El Ella AH, Farid Z et al: Ceftriaxone alone compared to ampicillin and chloramphenicol in the treatment of bacterial meningitis. *Chemotherapy* 1988; 34:16-20.
13. Goldstein NH, Topiel MS, Ehrlich A et al: A comparative study of ceftriaxone vs cefazolin in the treatment of cellulitis. *Curr Ther Res* 1984; 36:653-657.
14. Gomez-Jimenez J, Ribera E, Gasser I et al: Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1587-1592.
15. Grossman RF, Campbell DA, Landis SJ et al: Treatment of community-acquired pneumonia in the elderly: the role of cefepime, a fourth-generation cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:549-554.
16. Hemsell DL, Menon MO & Friedman AJ: Ceftriaxone or cefazolin prophylaxis for the prevention of infection after vaginal hysterectomy. *Am J Surg* 1984; 148(Suppl 4a):22-26.
17. Hoepelman IM, Rozenberg-Arska M & Verhoef J: Comparison of once daily ceftriaxone with gentamicin plus cefuroxime for treatment of serious bacterial infections. *Lancet* 1988; 1:1305-1309.
18. Irvani A & Richard GA: Single-dose ceftriaxone versus multiple-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of acute urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:158-161.
19. Keller R & Humair L: Treatment of severe lower respiratory tract infections with ceftriaxone (Ro 13-9904): a pilot study. *Chemotherapy* 1981; 27(suppl 1):93-99.
20. Kellum JM Jr, Gargano S, Gorbach SL et al: Antibiotic prophylaxis in high-risk biliary operations: multicenter trial of single preoperative ceftriaxone versus multidose cefazolin. *Am J Surg* 1984; 148(Suppl 4a):15-18.
21. Komoroski EM, Lensing SY, Portilla MG et al: Single-dose intramuscular ceftriaxone for the treatment of uncomplicated cystitis in children and adolescents. *Curr Ther Res* 1999; 60(11):580-594.
22. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L et al: Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19(11):1060-1067.
23. Mangi RJ, Peccerillo, Ryan J et al: Cefoperazone versus ceftriaxone monotherapy on nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:441-447.
24. Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD et al: Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. *Clin Infect Dis* 1995; 21:409-414.
25. Menichetti F, Del Favero A, Bucaneve G et al: Ceftriaxone versus aztreonam plus cefazolin for infections in cancer patients with adequate neutrophil counts. *Infection* 1990; 18:166-169.
26. Meyer JM: Comparative study of ceftriaxone and cefuroxime for perioperative prophylaxis in orthopedic surgery. *Am J Surg* 1984; 148:27-29.
27. Moosa A & Rubidge CJ: Once daily ceftriaxone vs chloramphenicol for treatment of typhoid fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:696-699.
28. Morris WT: Ceftriaxone is more effective than gentamicin/metronidazole prophylaxis in reducing wound and urinary tract infections after bowel operations: results of a controlled, randomized, blind critical trial. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:826-833.

A handwritten signature or mark, possibly a stylized 'A' or similar character, located at the bottom right of the page.

29. Morris WT: Effectiveness of ceftriaxone versus cefoxitin in reducing chest and wound infections after upper abdominal operations. *Am J Surg* 1994; 167:391-395.
30. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV et al: Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989; 1:1281-1287.
31. Rascio N, Marseglia GL & Ugazio AG: The treatment of pneumonia in children: ceftriaxone v amoxicillin plus tobramycin--an open trial. *Clin Trials J* 1985; 22:401-404.
32. Rossini F, Pioltelli P, Bolis S et al: Ceftriaxone/amikacin vs ceftazidime/amikacin as empirical therapy for fever in patients with haematological malignancy and severe granulocytopenia. *Clin Drug Invest* 1998; 15(5):425-433.
33. Saez-Llorens X & O'Ryan M: Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(3):356-361.
34. Schmidt-Matthiesen A, Roding H, Windolf J et al: A prospective, randomized comparison of single-vs multiple-dose antibiotic prophylaxis in penetrating trauma. *Chemotherapy* 1999; 45:380-391.
35. Soteriou M, Recker F, Geroulanos S et al: Perioperative antibiotic prophylaxis in cardiovascular surgery: a prospective randomized comparative trial of cefazolin versus ceftriaxone. *World J Surg* 1989; 13:798-802.
36. Stone HH, Mullins RJ, Strom PR et al: Ceftriaxone versus combined gentamicin and clindamycin for polymicrobial surgical sepsis. *Am J Surg* 1984; 148:30-34.
37. Thomas R, Alvino P, Cortino GR et al: Long-acting versus short-acting cephalosporins for preoperative prophylaxis in breast surgery: a randomized double-blind trial involving 1,766 patients. *Chemotherapy* 1999; 45:217-223.
38. Varsano I, Frydman M, Amir J et al: Single intramuscular dose of ceftriaxone as compared to 7-day amoxicillin therapy for acute otitis media in children. *Chemotherapy* 1988; 34:39-46.
39. Wiese G: Treatment of neonatal sepsis with ceftriaxone/gentamicin and with azlocillin/gentamicin: a clinical comparison of efficacy and tolerability. *Chemotherapy* 1988; 34:158-163.
40. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L et al: A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:249-253.
41. Zanella E, Rulli F & The 230 Study Group: A multicenter randomized trial of prophylaxis with intravenous cefepime + metronidazole or ceftriaxone + metronidazole in colorectal surgery. *J Chemother* 2000; 12(1):63-71.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de Ação

A atividade bactericida da ceftriaxona deve-se à inibição da síntese da parede celular. A ceftriaxona, *in vitro*, é ativa contra um amplo espectro de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, sendo altamente estável à maioria das betalactamases, tanto cefalosporinases quanto penicilinas desses microrganismos. A ceftriaxona é normalmente ativa *in vitro* contra os seguintes microrganismos e suas respectivas infecções:

Aeróbios Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (susceptíveis à meticilina), *Staphylococci coagulase-negativo*, *Streptococcus pyogenes* (Beta-hemolítico grupo A), *Streptococcus agalactiae* (Beta-hemolítico grupo B), *Streptococci beta-hemolítico* (grupo não-A ou B), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Obs: os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes às cefalosporinas, inclusive à ceftriaxona. Em geral, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Listeria monocytogenes* também são resistentes.

Aeróbios Gram-negativos: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (principalmente *Acinetobacter baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, Bactéria *Alcaligenes-like*, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (incluindo *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter spp.* (outras)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae****, *Moraxella catarrhalis* (antiga *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (outras), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas spp.* (outras)*, *Providentia rettgeri**, *Providentia spp.* (outras), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (não tifoide), *Serratia marcescens**, *Serratia spp.* (outras)*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (outras).

*Alguns isolados dessas espécies são resistentes à ceftriaxona, principalmente por causa da produção de betalactamase codificada cromossomicamente.

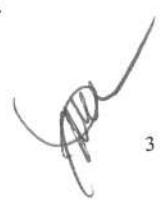
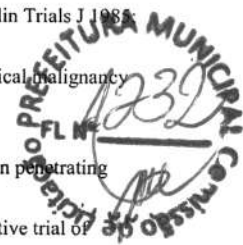
** Alguns isolados dessas espécies são resistentes por causa da produção de betalactamase de espectro ampliado mediada por plasmídeo.

Obs: muitas cepas de microrganismos anteriormente mencionados que apresentam resistência a outros antibióticos, como amino e ureidopenicilina, cefalosporinas mais antigas e aminoglicosídeos, são susceptíveis à ceftriaxona. *Treponema pallidum* é suscetível à ceftriaxona *in vitro* e em experimentação animal. Trabalhos clínicos indicam que tanto a sífilis primária como a secundária respondem bem ao tratamento com ceftriaxona. Com poucas exceções clínicas, isolados de *P. aeruginosa* são resistentes à ceftriaxona.

Microrganismos anaeróbicos: *Bacteroides spp.* (sensíveis à bile)*, *Clostridium spp.* (exceto *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (outras), *Gaffkia anaerobica* (anteriormente *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

* Alguns isolados dessa espécie são resistentes por causa da produção de betalactamase.

Obs: muitas cepas de *Bacteroides spp.* produtoras de betalactamases (especialmente *B. fragilis*) são resistentes. *Clostridium difficile* é resistente.



A suscetibilidade à ceftriaxona pode ser determinada por meio do teste de difusão com disco ou do teste de diluição com ágar ou caldo que utilizam técnicas padronizadas para testes de suscetibilidade como as recomendadas pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). O CLSI fornece os seguintes parâmetros para a ceftriaxona:

Teste de suscetibilidade por diluição (concentrações inibitórias em mg/L): suscetível = 8 mg/L; moderadamente suscetível 16 - 32 mg/L; resistentes = 64 mg/L.

Teste de suscetibilidade por difusão usando disco com 30 mcg de ceftriaxona (diâmetro da zona de inibição em mm): suscetível = 21 mm, moderadamente suscetível = 20 - 14 mm, resistentes = 13 mm.

Os microrganismos devem ser testados com os discos de ceftriaxona, uma vez que ficou demonstrado *in vitro*, que a ceftriaxona é ativa contra certas cepas que se mostraram resistentes em discos da classe cefalosporina.

Quando as normas recomendadas pelo CLSI não estão disponíveis, pode-se utilizar outras normas bem padronizadas de suscetibilidade e interpretação dos testes.

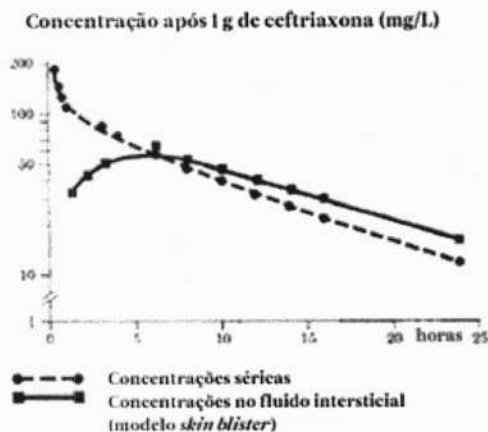
Farmacocinética

A farmacocinética da ceftriaxona não é linear, e todos os parâmetros farmacocinéticos básicos, exceto a meia vida de eliminação, são dependentes da dose se baseados nas concentrações totais do fármaco, aumentando menos do que proporcionalmente com a dose. A não linearidade é devida à saturação da ligação com as proteínas plasmáticas e é observada, portanto, para a ceftriaxona plasmática total, mas não para a ceftriaxona livre (não ligada).

Absorção: a concentração plasmática máxima depois de dose intramuscular única de 1 g é de cerca de 81 mg/L e é alcançada em 2 - 3 horas após administração. As áreas sob as curvas de concentração plasmática x tempo, após administração IM e IV, são equivalentes. Isso significa que a biodisponibilidade da ceftriaxona após administração IM é de 100%. Após a administração intravenosa em *bolus* de 500 mg e 1 g de ceftriaxona, o pico plasmático médio dos níveis de ceftriaxona é aproximadamente 120 e 200 mg/L, respectivamente. Após infusão intravenosa de 500 mg, 1 g e 2 g de ceftriaxona, os níveis plasmáticos de ceftriaxona são aproximadamente 80, 150 e 250 mg/L, respectivamente. Após injeção intramuscular, o pico plasmático médio dos níveis de ceftriaxona é metade do valor observado após administração intravenosa de uma dose equivalente.

Distribuição: o volume de distribuição da ceftriaxona é de 7 a 12 litros. Ceftriaxona mostrou excelente penetração tissular e nos líquidos orgânicos após dose de 1 - 2 g. Alcança concentrações bem acima da concentração inibitória mínima contra a maioria dos patógenos responsáveis pela infecção e é detectável por mais de 24 horas em mais de 60 tecidos ou líquidos orgânicos, incluindo pulmões, coração, fígado e vias biliares, amígdalas, ouvido médio, mucosa nasal, ossos e fluidos cérebro-espinhal, pleural, prostático e sinovial.

Na administração intravenosa, a ceftriaxona difunde-se rapidamente para o líquido intersticial, onde a concentração bactericida contra organismos suscetíveis é mantida por 24 horas (vide figura).



Ligação proteica: a ceftriaxona liga-se de modo reversível à albumina. A ligação com proteínas plasmáticas é aproximadamente 95% em concentrações plasmáticas menores que 100 mg/L. Essa ligação é saturável e a porção ligada diminui com o aumento da concentração (até 85% em concentrações de 300 mg/L).

Penetração em tecidos específicos: a ceftriaxona atravessa meninges e essa penetração é maior em meninges inflamadas. A média das concentrações de pico de ceftriaxona no líquido cefalorraquidiano (LCR) reportada corresponde a até 25% dos níveis plasmáticos em pacientes com meningite bacteriana comparada com 2% de níveis plasmáticos em pacientes com meninges não inflamadas. As concentrações de pico de ceftriaxona no LCR são atingidas em, aproximadamente, quatro a seis horas após injeção intravenosa.

A ceftriaxona atravessa a placenta e é excretada pelo leite em baixas concentrações.

Metabolização: a ceftriaxona não é metabolizada sistemicamente, mas convertida a metabólitos microbiologicamente inativos pela flora intestinal.

Eliminação: a depuração total do plasma é 10 - 22 mL/min. A depuração renal é 5 - 12 mL/min.

Em adultos, cerca de 50% - 60% de ceftriaxona é excretada sob a forma inalterada na urina, enquanto 40% – 50% são excretados sob a forma inalterada na bile. A meia-vida de eliminação em adultos saudáveis é de, aproximadamente, 8 horas.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

População Pediátrica: a meia-vida da ceftriaxona é prolongada em neonatos. Em pacientes desde o nascimento até 14 dias de idade, os níveis de ceftriaxona livre podem ser aumentados por fatores como a filtração glomerular reduzida e a ligação proteica alterada. Durante a infância, a meia-vida é menor que em neonatos ou adultos. A depuração plasmática e o volume de distribuição da ceftriaxona total são maiores em neonatos, lactentes e crianças do que em adultos.

População Geriátrica: em indivíduos idosos, com mais de 75 anos, a média de meia-vida de eliminação é cerca de 2 a 3 vezes mais longa que em pacientes adultos.

Insuficiência renal em pacientes com insuficiência renal, a farmacocinética da ceftriaxona é minimamente alterada, sendo a meia-vida de eliminação apenas discretamente aumentada (menos que duas vezes), mesmo em pacientes com insuficiência renal grave. O modesto aumento na meia-vida em pacientes com insuficiência renal é devido ao aumento compensatório na depuração não renal, originado por uma redução na ligação proteica e por aumento correspondente na depuração não renal da ceftriaxona total.

Insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática, a farmacocinética da ceftriaxona é minimamente alterada, sendo a meia-vida de eliminação apenas discretamente aumentada (menos que duas vezes).

Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação da ceftriaxona não é aumentada, por causa de um aumento compensatório na depuração renal. Isto ocorre também por causa de um aumento na fração de ceftriaxona livre no plasma, que contribui para o aumento paradoxal observado na depuração de ceftriaxona total, paralelamente a um aumento do volume de distribuição.

Segurança não-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose aguda e repetida, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva.

Carcinogenicidade: não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de ceftriaxona.

Genotoxicidade: nenhuma evidência de mutagenicidade foi encontrada *in vitro* ou *in vivo*.

Toxicidade reprodutiva: estudos reprodutivos em animais não demonstraram evidência de embriotoxicidade, fetotoxicidade, teratogenicidade, no nascimento ou no desenvolvimento perinatal e pós-natal. Em primatas, não foi observada embriotoxicidade ou teratogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade: ceftriaxona dissódica é contraindicada a pacientes com conhecida hipersensibilidade à ceftriaxona, a qualquer um dos excipientes da formulação ou a qualquer outro cefalosporínico. Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade à penicilina e outros agentes betalactâmicos podem apresentar maior risco de hipersensibilidade à ceftriaxona (vide item “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipersensibilidade**”).

Lidocaína: contraindicações à lidocaína devem ser excluídas antes da administração de injeções intramusculares de ceftriaxona, nas quais a solução de lidocaína deve ser utilizada como solvente. Favor consultar as contraindicações descritas na bula da lidocaína. Soluções de ceftriaxona que contêm lidocaína nunca devem ser administradas por via intravenosa.

Neonatos prematuros: ceftriaxona dissódica é contraindicada a neonatos prematuros com idade pós-menstrual (idade corrigida) de até 41 semanas (idade gestacional + idade cronológica).

Recém-nascidos com hiperbilirrubinemia: recém-nascidos com hiperbilirrubinemia não devem ser tratados com ceftriaxona. Estudos *in vitro* mostraram que a ceftriaxona pode deslocar a bilirrubina de sua ligação com a albumina sérica, levando a um possível risco de encefalopatia bilirrubínica nesses pacientes.

Neonatos e soluções intravenosas que contêm cálcio: ceftriaxona dissódica é contraindicada a neonatos (≤ 28 dias) caso eles requeiram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV que contêm cálcio, incluindo infusão contínua de cálcio como a nutrição parenteral, por causa do risco de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide itens “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”, “**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**” e “**REAÇÕES ADVERSAS – Interação com cálcio**”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade: assim como para todos os agentes antibacterianos betalactâmicos, reações de hipersensibilidade sérias e, ocasionalmente, fatais foram reportadas em pacientes tratados com ceftriaxona dissódica (vide item “**REAÇÕES ADVERSAS**”). No caso de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com ceftriaxona dissódica deve ser descontinuado imediatamente e medidas de emergência adequadas devem ser iniciadas. Antes do início do tratamento, deve-se concluir se o paciente apresenta histórico de reações de hipersensibilidade à ceftriaxona, outros cefalosporínicos ou qualquer outro tipo de agente betalactâmico. Deve-se tomar precauções, caso ceftriaxona dissódica seja administrada em pacientes com histórico de hipersensibilidade a outros agentes betalactâmicos.

Anemia hemolítica: anemia hemolítica imune mediada foi observada em pacientes que receberam antibacterianos da classe das cefalosporinas, incluindo ceftriaxona dissódica. Casos graves de anemia hemolítica, incluindo óbitos, foram relatados durante o tratamento em adultos e crianças. Caso um paciente desenvolva anemia durante o uso de ceftriaxona, o diagnóstico de uma anemia associada à cefalosporina deve ser considerado e o uso da ceftriaxona interrompido até que a etiologia seja determinada.

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD): CDAD foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo ceftriaxona dissódica, e pode variar na gravidade, de diarreia leve à colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, levando a um crescimento exacerbado do *C. difficile*. *C. difficile* produz toxinas A e B, as quais contribuem para o desenvolvimento de CDAD. Cepas de *C. difficile* hiperprodutoras de toxina causam aumento da morbidade e mortalidade, pois essas infecções podem ser refratárias à terapia antimicrobiana, podendo requerer colectomia. CDAD

deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem diarreia após uso de antibióticos. É necessário histórico médico cuidadoso porque já foi relatada a ocorrência de CDAD mais de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

Caso haja suspeita de CDAD ou o diagnóstico seja confirmado, o antibiótico não específico contra *C. difficile* talvez necessite ser descontinuado.

O manejo adequado de líquidos e eletrólitos, suplementação proteica, tratamento antibiótico para *C. difficile* e a avaliação cirúrgica devem ser instituídos.

Superinfecções: superinfecções com os microrganismos não suscetíveis podem ocorrer como com outros agentes antibacterianos.

Precipitados de ceftriaxona cálcica: precipitados de ceftriaxona cálcica na vesícula biliar foram observados durante exames ultrassonográficos em pacientes que, particularmente, estavam recebendo doses de ceftriaxona iguais ou superiores a 1 g/dia. A probabilidade de surgimento desses precipitados, aparentemente, é maior em pacientes pediátricos. Os precipitados desaparecem após descontinuação do tratamento com ceftriaxona dissódica e são raramente sintomáticos. Em casos sintomáticos, o gerenciamento não cirúrgico conservador é recomendado e a descontinuação do tratamento com ceftriaxona dissódica deve ser considerada pelo médico com base na avaliação individual do risco-benefício. À luz da evidência científica atual, não foram observados casos de precipitações intravasculares em pacientes, exceto em recém-nascidos tratados com ceftriaxona e soluções ou produtos que contenham cálcio. No entanto, ceftriaxona dissódica não deve ser misturada ou administrada simultaneamente com soluções ou produtos que contenham cálcio, a qualquer paciente, mesmo por diferentes cateteres ou acessos venosos para infusão (vide itens "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS" e "REAÇÕES ADVERSAS").

Pancreatite: casos de pancreatite, possivelmente de etiologia biliar obstrutiva, foram raramente relatados em pacientes tratados com ceftriaxona dissódica. A maior parte desses pacientes apresentava fatores de risco para estase / aglutinação biliar, como tratamento prévio intenso, doença grave e nutrição parenteral total. O papel de fator desencadeante ou de cofator de ceftriaxona dissódica relacionado à precipitação biliar não pode ser descartado.

Monitoramento hematológico: durante tratamentos prolongados, hemograma completo deve ser feito regularmente.

Ceftriaxona dissódica reconstituída com solução de lidocaína deve ser administrado somente por via intramuscular. Nunca administre ceftriaxona dissódica reconstituída com solução de lidocaína por via intravenosa.

Comprometimento da fertilidade

Nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina foi detectado.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Apesar dos estudos não demonstrarem defeitos físicos no feto ou indução de mutação genética, é necessário cautela nos três primeiros meses de gestação, a não ser em casos absolutamente necessários.

Ceftriaxona atravessa a barreira placentária. A segurança durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos.

Estudos de reprodução em animais não evidenciaram embrião ou fetotoxicidade nem teratogenicidade, ou eventos adversos sobre a fertilidade (tanto masculina quanto feminina), o nascimento ou o desenvolvimento peri ou pós-natal. Em primatas, não foi observada embriotoxicidade ou teratogenicidade.

Lactação: como a ceftriaxona é excretada no leite humano em baixas concentrações, é recomendada cautela em mulheres que amamentam.

Uso geriátrico: as doses para adultos não precisam ser alteradas para pacientes geriátricos.

Uso em pacientes pediátricos: a segurança e a eficácia de ceftriaxona dissódica em recém-nascidos, lactentes e crianças foram estabelecidas para as doses descritas no item "POSOLOGIA". Estudos mostraram que a ceftriaxona, assim como outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica. Ceftriaxona dissódica não é recomendada para neonatos, especialmente prematuros, que apresentem risco de desenvolver encefalopatia por causa da hiperbilirrubinemia (vide item "CONTRAINDICAÇÕES").

Insuficiência hepática e renal: vide item "POSOLOGIA E MODO DE USAR".

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: durante o tratamento com ceftriaxona dissódica, efeitos indesejados podem ocorrer (por exemplo, tontura), os quais podem influenciar a habilidade de dirigir e operar máquinas (vide item "REAÇÕES ADVERSAS"). Pacientes devem ser cautelosos ao dirigir ou operar máquinas.

Até o momento não há informações de que ceftriaxona possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento, não se observaram alterações da função renal após administração simultânea de doses elevadas de ceftriaxona dissódica e potentes diuréticos, como a furosemida.

Há evidências conflitantes sobre o potencial aumento na toxicidade renal dos aminoglicosídeos, quando administrados com cefalosporinas. O monitoramento dos níveis de aminoglicosídeos e da função renal descritos na prática clínica devem ser rigorosamente cumpridos, quando houver administração em combinação com ceftriaxona dissódica.

Ceftriaxona dissódica não apresentou efeito similar ao provocado pelo dissulfiram após administração de álcool.

