KEROXIME®
(cefuroxima sódica)

Pó para solução injetável

750 mg

KEROXIME®
cefuroxima sódica

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Keroxime®
Nome genérico: cefuroxima sódica

APRESENTAÇÃO

Keroxime® 750 mg: pó para solução injetável
Embalagem com 50 frascos-ampola.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Keroxime® 750 mg: cada frasco-ampola contém 789 mg de cefuroxima sódica equivalente a 750 mg de cefuroxima.
Cada frasco-ampola contém 40,6 mg de sódio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Keroxime® é um antibiótico cefalosporínico bactericida, resistente à maioria das beta-lactamases e ativo contra uma ampla gama de organismos Gram-positivos e Gram-negativos.
Keroxime® é indicado para o tratamento de infecções, antes mesmo da identificação do patógeno ou quando este se mostra suscetível à cefuroxima. A suscetibilidade ao **Keroxime®** pode variar de acordo com a localidade e temporalmente, e dados locais de suscetibilidade devem ser consultados, quando disponíveis (ver **Propriedades Farmacodinâmicas**).

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

Geralmente **Keroxime®** é eficaz isoladamente. Porém, quando necessário, pode ser usado em associação com um antibiótico aminoglicosídeo ou com metronidazol (oralmente, por supositório ou injetável), especialmente para a profilaxia em cirurgia ginecológica ou colônica.
A cefuroxima também está disponível como o éster axetilcefuroxima para administração oral. Isso permite o uso de terapia sequencial com o mesmo antibiótico, quando está clinicamente indicada a alteração de terapia parenteral para oral. Se apropriado, a cefuroxima é eficaz quando usada antes da terapia oral com axetilcefuroxima no tratamento da pneumonia e das exacerbações agudas da bronquite crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo nos países escandinavos demonstrou eficácia de cefuroxima em infecções de partes moles[1].
Um estudo Húngaro demonstrou eficácia em pneumonias, infecção urinária, colangite, entre outras infecções[2].
Estudo Chileno de 1991 demonstrou 100% de cura clínica em pacientes com infecção urinária[3].
Estudo realizado em crianças, demonstrou eficácia de 95% em meningite bacteriana[4].
Estudo em pacientes com infecção de partes moles demonstrou eficácia de 96%[1].
Outros estudos demonstram eficácia em infecção urinária e meningite bacteriana[3,5].

1. Hugo H et al, Scand J Infec Dis 12: 227-230, 1980
2. Graber H et al, International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, vol 21 n 8 1982, 399-403
3. Castrillon G M et al, Rev med Chile, 1991; 119: 913-16
4. Marks et al, Journal of Pediatrics, July 1996, 124
5. Bahaeldin H K et al, Clinical Therapeutics, Vol 5 n 6, 1983

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos de uso sistêmico, outros antibacterianos betalactâmicos, cefalosporinas de segunda geração. Código ATC: J01DC02

Mecanismo de ação

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

Mecanismo de resistência

A resistência bacteriana à cefuroxima pode ser decorrente de um ou mais dos seguintes mecanismos:

- Hidrólise por beta-lactamases; incluindo (entre outros) por beta-lactamases de espectro estendido e enzimas AmpC que podem ser induzidas ou desreprimidas de forma estável em certas espécies de bactérias aeróbicas Gram-negativas;
- Redução da afinidade das proteínas de ligação à penicilina por cefuroxima;
- Impermeabilidade da membrana externa, que restringe o acesso de cefuroxima às proteínas de ligação à penicilina em bactérias Gram-negativas;
- Bombas de efluxo bacteriano.

Espera-se que os organismos que adquiriram resistência a outras cefalosporinas injetáveis sejam resistentes à cefuroxima. Dependendo do mecanismo de resistência, organismos com resistência adquirida às penicilinas podem demonstrar redução da suscetibilidade ou resistência à cefuroxima.

Pontos críticos da cefuroxima sódica

Os pontos críticos na concentração inibitória mínima estabelecidos pelo Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) são os seguintes:

Organismo	**Suscetível ≤ (mg/L)**	**Resistência > (mg/L)**
Enterobacteriaceae[1]	≤ 8[2]	> 8[2]
Staphylococcus spp.	Nota[3]	Nota[3]
Streptococcus (grupos A, B, C, G)	Nota[4]	Nota[4]
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5	> 1
Streptococcus (outro)	≤ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenza	≤ 1	> 2
Moraxella catarrhalis	≤ 4	> 8
Pontos críticos não relacionados a espécies[1]	≤ 4[5]	> 8[5]

[1] Os pontos críticos de cefalosporina para *Enterobacteriaceae* detectarão todos os mecanismos de resistência clinicamente importantes (incluindo ESBL e AmpC mediada por plasmídeo). Algumas linhagens produtoras de beta-lactamases são suscetíveis ou intermediárias às cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração com esses pontos críticos e devem ser relatadas como encontradas, ou seja, a presença ou ausência de uma ESBL não influencia por si só a categorização de suscetibilidade. Em muitas áreas, a detecção e caracterização de ESBL é recomendada para a saúde pública e fins de controle de infecção.

[2] O ponto crítico refere-se à dose de 1,5 g × 3 e apenas para *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp.

[3] A suscetibilidade dos estafilococos às cefalosporinas é inferida a partir da suscetibilidade à meticilina, exceto para ceftazidima, cefixima e ceftibuteno, que não possuem pontos críticos e não devem ser usados para infecções estafilocócicas.

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

[5] Os pontos críticos aplicam-se à dose intravenosa diária de 750 mg × 3 e uma alta dose de pelo menos 1,5 g × 3.

Suscetibilidade microbiológica

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo desejáveis informações locais sobre a resistência, particularmente no tratamento de infecções severas. Conforme necessário, deve-se buscar aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência for conhecida e a utilidade do agente for questionável em pelo menos alguns tipos de infecções.

A cefuroxima é geralmente ativa contra os seguintes microrganismos *in vitro*.

Espécies comumente suscetíveis
Gram-positivos Aeróbios: *Staphylococcus aureus* (suscetível à meticilina)[§] Estafilococos *coagulase-negativos* (suscetível à meticilina) *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus mitis* (grupo *viridans*)
Aeróbios Gram-negativos: *Haemophilus influenzae* *Haemophilus parainfluenzae* *Moraxella catarrhalis*
Micro-organismos para os quais a resistência adquirida pode ser um problema
Gram-positivos Aeróbios: *Streptococcus pneumoniae*
Gram-negativos Aeróbios: *Citrobacter freundii* *Enterobacter cloacae* *Enterobacter aerogenes* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae*

Proteus mirabilis *Proteus* spp. *(exceto P. vulgaris)* *Providencia* spp. *Salmonella* spp.
Gram-positivos Anaeróbios: *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium* spp.
Gram-negativos Anaeróbios: *Fusobacterium* spp. *Bacteroides* spp.
Micro-organismos inerentemente resistentes
Gram-positivos Aeróbios: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium*
Gram-negativos Aeróbios: *Acinetobacter* spp. *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens*
Gram-positivos Anaeróbios: *Clostridium difficile*
Gram-negativos Anaeróbios: *Bacteroides fragilis*
Outros: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.

[$] Todos os *S. aureus* resistentes à meticilina são resistentes à cefuroxima.

In vitro, as atividades da cefuroxima sódica e dos antibióticos aminoglicosídeos em associação demonstraram ser pelo menos aditivas, com evidência ocasional de sinergia.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a injeção intramuscular (IM) de cefuroxima em voluntários sadios, as concentrações séricas médias do pico variaram de 27 a 35 µg/mL para uma dose de 750 mg e de 33 a 40 µg/mL para uma dose de 1000 mg, e foram alcançadas dentro de 30 a 60 minutos após a administração. Após doses intravenosas (IV) de 750 e 1500 mg, as concentrações séricas foram de aproximadamente 50 e 100 µg/mL, respectivamente, em 15 minutos.

A AUC e a Cmax parecem aumentar linearmente com o aumento da dose ao longo do intervalo de dose única de 250 a 1000 mg após administração IM e IV. Não houve evidência de acúmulo da cefuroxima no soro de voluntários normais após administração intravenosa repetida de doses de 1500 mg a cada 8 horas.

Distribuição

A ligação às proteínas foi declarada como 33 a 50%, dependendo da metodologia utilizada. O volume médio de distribuição varia de 9,3 a 15,8 L/1,73 m^2 após administração IM ou IV ao longo do intervalo de dose de 250 a 1000 mg. Concentrações de cefuroxima superiores aos níveis inibitórios mínimos para patógenos comuns podem ser alcançadas nas amígdalas, tecidos sinusais, mucosa brônquica, ossos, líquido pleural, líquido articular, líquido sinovial, líquido intersticial, bile, expectoração e humor aquoso. A cefuroxima atravessa a barreira hematoencefálica quando as meninges estão inflamadas.

Biotransformação

A cefuroxima não é metabolizada.

Eliminação

A cefuroxima é excretada por filtração glomerular e secreção tubular. A meia-vida sérica após injeção intramuscular ou intravenosa é de aproximadamente 70 minutos. Há uma recuperação quase completa (85 a 90%) de cefuroxima inalterada na urina dentro de 24 horas da administração. A maior parte da cefuroxima é excretada dentro das primeiras 6 horas. A eliminação renal média varia de 114 a 170 mL/min/1,73 m^2 após administração IM ou IV ao longo do intervalo de dose de 250 a 1000 mg.

Populações de pacientes especiais

Sexo

Não foram observadas diferenças na farmacocinética da cefuroxima entre homens e mulheres após uma injeção intravenosa única em *bolus* de 1000 mg de cefuroxima como sal de sódio.

Idosos

Após administração IM ou IV, a absorção, distribuição e excreção da cefuroxima em pacientes idosos são semelhantes às de pacientes mais jovens com função renal equivalente. Como os pacientes idosos têm maior probabilidade de apresentar redução da função renal, deve-se ter cuidado na seleção da dose de cefuroxima e pode ser útil monitorar a função renal (ver "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**").

População pediátrica

A meia-vida sérica da cefuroxima demonstrou ser substancialmente prolongada em neonatos de acordo com a idade gestacional. Contudo, em bebês mais velhos (> 3 semanas de idade) e em crianças, a meia-vida sérica de 60 a 90 minutos é semelhante à observada em adultos.

Comprometimento renal

A cefuroxima é excretada principalmente pelos rins. Tal como todos estes antibióticos, em pacientes com função renal marcadamente comprometida (ou seja, Clcr < 20 mL/minuto) recomenda-se que a dose de cefuroxima seja reduzida para compensar sua excreção mais lenta (ver **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**). A cefuroxima é efetivamente removida por hemodiálise e diálise peritoneal.

Comprometimento hepático

Como a cefuroxima é eliminada principalmente pelos rins, não se espera que a disfunção hepática tenha efeito na farmacocinética da cefuroxima.

Relação farmacocinética-farmacodinâmica
Para cefalosporinas, o índice farmacocinético-farmacodinâmico mais importante correlacionado com a eficácia *in vivo* demonstrou ser opercentual do intervalo de administração (%T) em que a concentração não ligada permanece acima da concentração inibitória mínima (MIC) de cefuroxima para espécies-alvo individuais (ou seja, %T > MIC).

Dados de segurança pré-clínicos
Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade; no entanto, não há evidências de potencial carcinogênico. A atividade da gama-glutamil transpeptidase na urina de ratos é inibida por várias cefalosporinas, no entanto, o nível de inibição é menor com cefuroxima. Isto pode ter significância na interferência em testes laboratoriais clínicos em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este produto está contraindicado para pessoas que apresentem hipersensibilidade à cefuroxima ou a qualquer um dos excipientes, hipersenbilidade conhecida a antibióticos cefalosporínicos, e histórico de hipersensibilidade severa (por exemplo, reação anafilática) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano betalactâmico (penicilinas, monobactâmicos e carbapenêmicos).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade
Tal como acontece com todos os agentes antibacterianos betalactâmicos, foram relatadas reações de hipersensibilidade graves eocasionalmente fatais.
Houve relatos de reações de hipersensibilidade que progrediram para síndrome de Kounis (arterioespasmo coronário alérgico agudo que pode resultar em infarto do miocárdio) (ver **"9. REAÇÕES ADVERSAS"**).
Em caso de reações de hipersensibilidade severa, o tratamento com cefuroxima deve ser descontinuado imediatamente e devem ser iniciadas medidas de emergência adequadas.
Antes de iniciar o tratamento, deve-se estabelecer se o paciente tem histórico de reações de hipersensibilidade severa à cefuroxima, a outras cefalosporinas ou a qualquer outro tipo de agente betalactâmico. Deve-se ter cautela se cefuroxima for administrada a pacientes com histórico de hipersensibilidade não severa a outros agentes betalactâmicos.

Tratamento concomitante com diuréticos potentes ou aminoglicosídeos
Antibióticos cefalosporínicos em altas doses devem ser administrados com cautela a pacientes que recebem tratamento concomitante com diuréticos potentes, como furosemida ou aminoglicosídeos. Foi relatado comprometimento renal durante o uso dessas associações. A função renal deve ser monitorizada nos idosos e naqueles com comprometimento renal preexistente conhecido (ver "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**").

Supercrescimento de microrganismos não suscetíveis
O uso de cefuroxima pode resultar no supercrescimento de *Candida*. O uso prolongado também pode resultar no supercrescimento de outros microrganismos não suscetíveis (por exemplo, enterococos e *Clostridium difficile*), o que pode exigir a interrupção do tratamento (ver "**9. REAÇÕES ADVERSAS**").
Colite pseudomembranosa associada a agentes antibacterianos foi relatada com o uso de cefuroxima, e pode apresentar severidade variada, de leve a ameaça à vida. Este diagnóstico deve ser considerado em pacientes com diarreia durante ou após a administração de cefuroxima (ver "**9. REAÇÕES ADVERSAS**"). Deve-se considerar a descontinuação da terapia com cefuroxima e a administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam o peristaltismo.

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

Uso intravítreo e distúrbios oculares
A cefuroxima não é formulada para uso intravítreo. Foram relatados casos individuais e grupos de reações adversas oculares graves após o uso intravítreo não aprovado de cefuroxima sódica composta a partir de frascos-ampola aprovados para administração intravenosa/intramuscular. Estas reações incluíram edema macular, edema da retina, descolamento da retina, toxicidade da retina, comprometimento visual, redução da acuidade visual, visão embaçada, opacidade da córnea e edema da córnea.

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

Infecções intra-abdominais
Devido ao seu espectro de atividade, a cefuroxima não é adequada para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas não fermentadoras (ver **Propriedades Farmacodinâmicas**).

Interferência com testes diagnósticos
O desenvolvimento de Teste de Coombs positivo associado ao uso de cefuroxima pode interferir na correspondência cruzada de sangue (ver "**9. REAÇÕES ADVERSAS**").
Pode ser observada uma leve interferência com métodos de redução de cobre (Benedict, Fehling, Clinitest). No entanto, isto não deve levar a resultados falso-positivos, como pode ocorrer com algumas outras cefalosporinas.
Como pode ocorrer resultado falso negativo no teste de ferricianeto, recomenda-se que os métodos de glicose oxidase ou hexoquinase sejam usados para determinar os níveis de glicose no sangue/plasma em pacientes que recebem cefuroxima sódica.

Reações adversas cutâneas severas (SCARs), como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (RMESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP), foram relatadas em pacientes recebendo cefuroxima (ver "**9. REAÇÕES ADVERSAS**"). Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos destas reações, cefuroxima deve ser retirada imediatamente e um tratamento alternativo deve ser considerado.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não foram realizados estudos sobre os efeitos de cefuroxima na capacidade de conduzir e operar máquinas. No entanto, com base nas reações adversas conhecidas, é pouco provável que cefuroxima tenha efeito na capacidade de conduzir e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação
Gravidez
Existem quantidades limitadas de dados sobre a utilização de cefuroxima em mulheres gestantes. Estudos em animais não demonstraram toxicidade reprodutiva (ver **Dados de segurança pré-clínicos**). A cefuroxima sódica deve ser prescrita a mulheres gestantes apenas se o benefício superar o risco.
Foi demonstrado que cefuroxima atravessa a placenta e atinge níveis terapêuticos no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical após a dose intramuscular ou intravenosa à mãe.

Uso na gravidez: Categoria de risco C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
A cefuroxima é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Não são esperadas reações adversas em doses terapêuticas, embora não possa ser excluído o risco de diarreia e infecção fúngica das membranas mucosas. Deve ser tomada uma decisão sobre adescontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia com cefuroxima, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade
Não existem dados sobre os efeitos de cefuroxima sódica na fertilidade em humanos. Estudos reprodutivos em animais não demonstraram efeitos na fertilidade.

Este medicamento contém 40,6 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Assim como com outros antibióticos, **Keroxime®** pode afetar a flora intestinal, resultando em menor reabsorção de estrógeno e redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.
Keroxime® não interfere com os testes enzimáticos para glicosúria.
Pode ser observada ligeira interferência nos métodos baseados na redução do cobre (Benedict, Fehling, Clinitest), sem induzir, contudo, resultados falso-positivos, como pode ocorrer com outras cefalosporinas.
Recomenda-se usar os métodos da glicose oxidase ou glicoquinase para se determinar os níveis de glicose sanguínea em pacientes usando **Keroxime®**.
Este antibiótico não interfere no método do picrato alcalino para dosagem de creatinina.

A cefuroxima é excretada por filtração glomerular e secreção tubular. Não é recomendado uso concomitante de probenecida. A administração concomitante de probenecida prolonga a excreção do antibiótico e produz um pico de nível sérico elevado.
Possíveis medicamentos nefrotóxicos e diuréticos de alça.

Tratamentos de alta dose com cefalosporinas devem ser realizados com cautela em pacientes que administram diuréticos de forte ação (como furosemida) ou possíveis preparações nefrotóxicas (como antibióticos aminoglicosídeos), uma vez que não pode ser descartado comprometimento da função renal através dessas associações.

Outras interações
Determinação dos níveis de glicose no sangue/plasma: consulte o item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**".
O uso concomitante com anticoagulantes orais pode causar aumento da razão normalizada internacional (INR).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Cuidados de armazenamento
O medicamento deve ser armazenado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) antes da reconstituição. Proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número do 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, armazenar o produto reconstituído e/ou diluído por até 3 horas em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) ou por até 48 horas em geladeira (de 2ºC a 8ºC).

Aspectos físicos / Características organolépticas
Produto antes da reconstituição: Pó branco a ligeiramente amarelado.
Produto reconstituído: Se reconstituído para administração intramuscular observa-se uma suspensão bege opaco. Se reconstituído para administração intravenosa observa-se uma solução amarela clara a âmbar.
Produto diluído: Solução amarela clara a amarelo.

Durante o período de conservação, a cor das soluções ou das suspensões pode tornar-se mais intensa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Keroxime® deve ser administrado somente por via intramuscular e/ou via intravenosa.
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, têm 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 tamanho da agulha para administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

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.

USO INTRAMUSCULAR
Reconstituição
Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 3 mL
Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 3,5 mL e concentração aproximada de 214 mg/mL.
Aparência após a reconstituição: suspensão bege opaca.
Estabilidade após reconstituição com água para injetáveis:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30°C): 3 horas.
Em geladeira (de 2ºC a 8ºC): 48 horas.
ATENÇÃO: quando armazenada nestas condições, a solução pode escurecer, sem redução da eficácia do produto.
Administração: agite suavemente a suspensão antes de retirar a dose a ser aplicada. Em adultos, aplicar nas nádegas (quadrante superior externo), recomenda-se não injetar mais do que 750 mg em cada glúteo; em crianças, aplicar na face lateral da coxa.

USO INTRAVENOSO

INTRAVENOSA DIRETA
Reconstituição
Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 8 mL.
Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 8,6 mL e concentração aproximada de 87 mg/mL.
Aparência após reconstituição: solução amarelo claro a âmbar.
Estabilidade após reconstituição com água para injetáveis:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 3 horas.
Em geladeira (de 2ºC a 8ºC): 48 horas.
ATENÇÃO: quando armazenada nestas condições, a solução pode escurecer, sem redução da eficácia do produto.
Tempo de Injeção: 3 a 5 minutos.

INFUSÃO INTRAVENOSA
Reconstituição
Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 8 mL.
Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 8,6 mL e concentração aproximada de 87 mg/mL.
Aparência após reconstituição: solução amarelo claro a âmbar.
Estabilidade após reconstituição com água para injetáveis:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 3 horas.
Em geladeira (de 2ºC a 8ºC): 48 horas.

ATENÇÃO: quando armazenada nestas condições, a solução pode escurecer, sem redução da eficácia do produto.
Diluição
Diluente: cloreto de sódio 0,9%; glicose 5% ou 10 %. **Volume:** 50 – 100 mL.
Aparência após diluição: solução amarelo claro a amarelo.
Estabilidade após diluição:
Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 3 horas.
Em geladeira (de 2ºC a 8ºC): 48 horas.
ATENÇÃO: quando armazenada nestas condições, a solução pode escurecer, tendendo a âmbar, sem redução da eficácia do produto.
Tempo de Infusão: 30 minutos.

Incompatibilidades:
As soluções de cefuroxima não devem ser adicionadas a soluções de antibióticos aminoglicosídeos (a cefuroxima pode ser inativada ou pode inativar os aminoglicosídeos). Entretanto, se estiver indicado o tratamento conjunto com cefuroxima e um aminoglicosídeo, cada um dos antibióticos deve ser administrado separadamente (não misturar numa mesma solução os dois produtos).
O bicarbonato de sódio não é recomendável para a diluição de cefuroxima. O pH da solução de bicarbonato de sódio a 2,7% p/v afeta consideravelmente a cor da solução, não sendo, portanto, recomendada para diluição de cefuroxima.

Posologia
Recomendações gerais
Adultos: muitas infecções respondem ao tratamento com 750 mg de cefuroxima três vezes ao dia, através de injeções intramusculares ou intravenosas. Para infecções de maior gravidade, a dose poderá ser elevada para 1,5 g três vezes ao dia, por via intravenosa. A frequência das injeções intramusculares ou intravenosas pode ser aumentada, se necessário, para quatro administrações diárias (a cada 6 horas), somando doses diárias totais de 3 g a 6 g.
Lactentes e crianças: 30 a 100 mg/kg/dia, divididos em três ou quatro doses. A dose de 60 mg/kg/dia é normalmente satisfatória para a maioria das infecções.
Recém-nascidos: 30 a 100 mg/kg/dia divididos em duas ou três doses. Nas primeiras semanas de vida, a meia-vida sérica da cefuroxima pode ser três a cinco vezes a observada no adulto.

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

Meningite
Keroxime® é adequado como terapia única na meningite bacteriana devido à suscetibilidade das linhagens.
Adultos: 3 g I.V. de 8 em 8 horas.
Lactentes e crianças: 150-250 mg/kg/dia I.V. divididos em três ou quatro doses.
Recém-nascidos: 100 mg/kg/dia I.V.

Na profilaxia de infecções
A dose usual é 1,5 g por via intravenosa com a indução da anestesia para cirurgias abdominais pélvicas e ortopédicas. Esta dose pode ser suplementada com duas doses de 750 mg I.M. 8 (oito) e 16 horas após a primeira dose.
Em cirurgias cardíacas, pulmonares, esofágicas e vasculares, a dose usual é 1,5 g I.V. com a indução da anestesia e complementada com 750 mg I.M. três vezes ao dia nas próximas 24 a 48 horas.
Na substituição total de articulações, 1,5 g de cefuroxima em pó seco pode ser misturado com o conteúdo de uma embalagem do cimento do polímero de metacrilato de metila antes de adicionar o monômero líquido.

Na terapia sequencial
Adultos: a duração tanto da terapia parenteral quanto da oral é determinada pela gravidade da infecção e pelo estado clínico do paciente.

Pneumonia
1,5 g de cefuroxima, duas ou três vezes ao dia, por via intramuscular ou intravenosa, por um período de 48-72h, seguida por uma dose de 500 mg, duas vezes ao dia, do éster axetilcefuroxima, via oral, por um período de 7-10 dias.

Exacerbações agudas de bronquite crônica
750 mg de cefuroxima, duas ou três vezes ao dia, por via intramuscular ou intravenosa, por um período de 48-72h, seguida por 500 mg, duas vezes ao dia, do éster axetilcefuroxima, via oral, por 5-10 dias.

Na insuficiência renal
A exemplo dos demais antibióticos excretados pelos rins, nos pacientes portadores de insuficiência renal importante recomenda-se reduzir a dose de cefuroxima a fim de compensar a excreção mais lenta.
Não é necessário reduzir a dose padrão (750 mg; 1,5 g três vezes ao dia) até que o *clearance* de creatinina chegue a 20 mL/min ou menos.
Nos casos de insuficiência renal importante (*clearance* de creatinina de 10 – 20 mL/min), são recomendados 750 mg duas vezes ao dia e, nos casos de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 10 mL/min), uma única dose diária de 750 mg será satisfatória.

Nos pacientes sob hemodiálise deve-se administrar uma dose suplementar de 750 mg I.M. ou I.V. ao final de cada procedimento. Em adição ao uso parenteral, a cefuroxima pode ser incorporada ao fluido de diálise peritoneal (geralmente 250 mg para cada dois litros de fluido de diálise).
Para pacientes com falência renal em hemodiálise arteriovenosa contínua ou hemofiltração de alto fluxo em unidades de terapia intensiva, são apropriadas doses de 750 mg duas vezes ao dia. Para hemofiltração de baixo fluxo, siga a dosagem recomendada para insuficiência renal. A cerufoxima é excretada principalmente pelos rins. Portanto, assim como todos os antibióticos, em pacientes com função renal marcadamente comprometida, recomenda-se que a dose de cerufoxima seja reduzida para compensar sua excreção mais lenta.

Posologia de **Keroxime®** para adultos com insuficiência renal	
***clearance* de creatinina**	**Dose máxima**
10-20 mL/min (insuficiência renal importante)	750 mg duas vezes ao dia (de 12 em 12 horas)
<10 mL/min (insuficiência renal grave)	750 mg uma vez ao dia (a cada 24 horas)

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas mais comuns são neutropenia, eosinofilia, aumento transitório das enzimas hepáticas ou bilirrubina, particularmenteem pacientes com doença hepática preexistente, mas não há evidências de danos ao fígado e reações no local da injeção.
As categorias de frequência atribuídas às reações adversas abaixo são estimativas, pois para a maioria das reações, não estão disponíveis dados adequados para calcular a incidência. Além disso, a incidência de reações adversas associadas à cefuroxima sódica pode variar de acordo com a indicação.
Dados de estudos clínicos foram utilizados para determinar a frequência de reações adversas muito comuns a raras. As frequências atribuídas a todas as outras reações adversas (ou seja, aquelas que ocorrem em <1/10.000) foram determinadas principalmente utilizando dados pós-comercialização e referem-se a uma taxa de notificação e não à frequência verdadeira.
As reações adversas relacionadas ao tratamento, de todos os graus, estão listadas abaixo por classe de sistemas e órgãos do MedDRA, frequência e grau de severidade. A seguinte convenção foi utilizada para classificação da frequência: muito comum ≥ 1/10; comum ≥ 1/100 a < 1/10; incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100; raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000; muito raro < 1/10.000 e desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Infecções e infestações
Desconhecida: supercrescimento de *Candida*, supercrescimento de *Clostridium difficile*.

Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático
Comum: neutropenia, eosinofilia, redução da concentração de hemoglobina.
Incomum: leucopenia, teste de Coombs positivo.
Desconhecido: trombocitopenia, anemia hemolítica.

Distúrbios do sistema imunológico
Desconhecida: febre medicamentosa, nefrite intersticial, anafilaxia, vasculite cutânea.

Distúrbios cardíacos
Muito rara: síndrome de Kounis.

Distúrbios gastrointestinais
Incomum: distúrbio gastrointestinal.
Desconhecida: colite pseudomembranosa (ver "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Distúrbios hepatobiliares
Comum: aumento transitório das enzimas hepáticas.
Desconhecida; aumento transitório da bilirrubina.

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo
Incomum: erupção cutânea, urticária e prurido.
Desconhecida: eritema multiforme, edema angioneurótico. Reações adversas cutâneas severas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) (ver "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Distúrbios renais e urinários
Desconhecida: elevações na creatinina sérica, elevações no nitrogênio ureico no sangue e redução da eliminação de creatinina (ver "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Distúrbios gerais e condições do local de administração
Comum: reações no local da injeção, que podem incluir dor e tromboflebite.

Descrição das reações adversas selecionadas
As cefalosporinas, como classe, tendem a ser absorvidas na superfície das membranas eritrocitárias e reagem com anticorpos direcionados contra o agente para produzir um teste de Coombs positivo (que pode interferir na comparação cruzada do sangue) e muito raramente anemia hemolítica.
Foram observados aumentos transitórios nas enzimas hepáticas séricas ou bilirrubina, que geralmente são reversíveis.
A dor no local da injeção intramuscular é mais provável em doses mais altas. No entanto, é improvável que seja uma causa para a descontinuação do tratamento.

População pediátrica
O perfil de segurança de cefuroxima sódica em crianças é compatível com o perfil em adultos.

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

10. SUPERDOSE
A superdosagem pode causar sequelas neurológicas, incluindo encefalopatia, convulsões e coma. Podem ocorrer sintomas de superdosagem se a dose não for reduzida adequadamente em pacientes com comprometimento renal (ver "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**" e "**8. POSOLOGIA E MODO DE USO**").
Os níveis séricos de cefuroxima podem ser reduzidos através da diálise peritoneal ou hemodiálise.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0011

Registrado e produzido por:
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

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/12/2025.

IB171225



