

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CEFRADUR 500mg cápsulas duras

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CEFRADUR 500mg cápsulas duras

Por cápsula dura:

Cefradina (sob a forma mono-hidratada).....500mg

Excipientes, ver 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas duras

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicações terapêuticas

CEFRADUR está indicado no tratamento de infecções causadas por estirpes susceptíveis dos microorganismos designados, tais como:

- Infecções do tracto respiratório (amigdalite, faringite e pneumonia lobar) causadas por estreptococos grupo A beta-hemolíticos e *Streptococcus pneumoniae* (*Diplococcus pneumonia*)
- Otite media causada por estreptococos grupo A beta-hemolíticos e *Streptococcus pneumoniae* (*Diplococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* e estafilococos
- Infecções da pele e tecidos moles causadas por estafilococos (penicilina susceptíveis e penicilina resistentes) e estreptococos beta-hemolíticos
- Infecções do tracto urinário incluindo prostatite, causada por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., e enterococos (*Streptococcus faecalis*)

Após melhoria clínica atingida com a terapêutica parentérica, a cefradina oral pode ser utilizada para a continuação do tratamento de infecções persistentes ou severas, nas quais o tratamento prolongado está indicado.

## 4.2. Posologia e modo de administração

### Posologia

#### Adultos

Infecções do tracto respiratório (excluindo pneumonia lobar) e infecções da pele e tecidos moles: a dose usual é de 500mg cada 12 horas.

Pneumonia lobar: a dose usual é de 500mg cada 6 horas ou 1g cada 12 horas.

Infecções do tracto urinário não complicadas: a dose usual é de 500mg cada 12 horas.

Infecções complicadas do tracto urinário, incluindo prostatite: a dose é de 500mg cada 6 horas ou 1 g cada 12 horas.

Doses mais elevadas (até 1g cada 6 horas) podem ser administradas em infecções graves ou crónicas.

#### Crianças

A dose usual de cefradina em crianças com idade igual ou superior a nove meses é de 25-50mg/kg/dia administrada em doses igualmente divididas, cada 6 ou 12 horas.

Na otite media a dose recomendada de cefradina é de 75 - 100mg/kg/dia administrada em doses igualmente divididas, cada 6 ou 12 horas.

A dose de cefradina a administrar a crianças não deve exceder 4 g por dia. No entanto, Cefradur na forma farmacêutica de cápsulas duras, não é aconselhável a crianças com idades inferiores a 6 anos, devendo-se recorrer a outras formas farmacêuticas de Cefradur.

Não é recomendada a administração de cefradina a prematuros e recém-nascidos.

#### Pacientes com insuficiência renal

Clearance de Creatinina	Dose	Frequência
> 20 ml/min.	500mg	cada 6 horas
5-20 ml/min.	250mg	cada 6 horas
< 5 ml/min.	250mg	cada 12 horas

Em adultos em hemodiálise, recomenda-se uma dose de 250mg de Cefradina no início da hemodiálise e doses adicionais de 250mg 12 horas e 36-48 horas mais tarde.

A modificação da dose em crianças com insuficiência renal deverá ser proporcional ao peso da criança e severidade da infecção.

O tratamento deve ser prolongada até 48 a 72 horas após o desaparecimento da sintomatologia ou evidência de erradicação bacteriana.

Nas infecções causadas por estreptococos do grupo A beta-hemolíticos o tratamento deve prolongar-se pelo mínimo de 10 dias a fim de prevenir o eventual aparecimento de febre reumática ou de glomerulonefrite.

Modo de administração

CEFRADUR cápsulas duras para administração oral independentemente das refeições.

### **4.3. Contra-indicações**

CEFRADUR é contra-indicado em doentes reconhecidamente hipersensíveis a antibióticos do grupo das cefalosporinas.

### **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização**

A cefradina deve ser usada com precaução em pacientes com antecedentes de doença gastrointestinal, principalmente colite.

Durante ou após o tratamento com cefradina podem surgir diarreias associadas ao *Clostridium difficile*, pelo que esta situação deverá ser considerada no diagnóstico diferencial de uma diarreia que surja durante este tipo de terapêutica, devendo-se no entanto considerar outras possíveis causas. O diagnóstico é geralmente efectuado por estudos bacteriológicos apropriados mas também se pode recorrer a exames endoscópicos adequados para a demonstração de existência de colite pseudomembranosa. Após o diagnóstico de colite devem iniciar-se medidas terapêuticas: os casos ligeiros geralmente respondem à descontinuação da terapêutica; nos casos moderados a graves deve-se considerar a administração de fluídos e electrólitos, suplementos de proteínas e o tratamento com um fármaco antibacteriano clinicamente eficaz contra a colite causada por *Clostridium difficile*, como a Vancomicina (125 a 500mg por via oral cada 6 horas durante 5 a 10 dias) ou o Metronidazol (250 a 500mg por via oral cada 8 horas durante 5 a 10 dias). Os pacientes idosos podem ser particularmente susceptíveis à perda os fluídos e nestes casos o tratamento deve ser mais agressivo.

Administração de agentes anti-peristálticos deve ser evitada pois podem prolongar ou acentuar a colite.

A cefradina não é considerada segura nos pacientes com porfíria aguda.

Antes do início do tratamento com CEFRADUR deverá ser efectuado um inquérito exaustivo para determinação da hipersensibilidade prévia à Cefradina, outras cefalosporinas, penicilinas ou outros medicamentos.

Em caso de hipersensibilidade à penicilina, deverá ser considerada a possibilidade de reacções alérgicas cruzadas.

O uso prolongado de Cefradina pode causar superinfecções por microorganismos não sensíveis.

Em caso de insuficiência renal, adaptar a posologia em função da depuração da creatinina ou da creatininemia.

Sobretudo quando em presença de insuficiência renal, a administração de elevadas doses de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos pode desencadear convulsões.

Pode ocorrer uma reacção falsamente positiva na determinação da glucose na urina com os testes do sulfato de cobre (Benedict, Fehling, ou Clinitest); a Cefradina não afecta os testes enzimáticos (Clinistix e Tes-tape).

As cápsulas de CEFRADUR contêm lactose, o que contra-indica o medicamento em caso de insuficiência de lactase, galactosemia e síndrome de malabsorção da glucose e da galactose.

#### **4.5. Interações medicamentosas e outras**

Outros agentes antibacterianos

Antibacterianos bacteriostáticos podem interferir com a acção bactericida das cefalosporinas na infecção aguda; outros agentes, tais como aminoglicósidos, colistina, polimixina B, vancomicina, podem aumentar a possibilidade de nefrotoxicidade.

Diuréticos potentes ("diuréticos da ansa", ex.: furosemida e ácido etacrínico)

Aumentam a possibilidade de toxicidade renal.

Probenecide

Aumenta e prolonga os níveis sanguíneos das cefalosporinas, por inibição competitiva da secreção tubular, resultando no aumento do risco de nefrotoxicidade.

#### **4.6. Gravidez e aleitamento**

Gravidez

A segurança da Cefradina durante a gravidez ainda não foi definitivamente estabelecida.

Não há até ao momento estudos controlados adequados usando a Cefradina em mulheres grávidas; estudos efectuados em animais não revelaram danos fetais.

Cefradur não deve ser utilizado durante a gravidez, excepto somente quando claramente necessário, pois a cefradina atravessa a placenta.

Aleitamento

A Cefradina distribui-se ao leite materno, logo Cefradur deve ser administrado com precaução em mulheres a amamentar.

#### **4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A Cefradina não interfere com a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8. Efeitos indesejáveis**

Os efeitos indesejáveis de Cefradina são normalmente limitados a perturbações gastrointestinais e, ocasionalmente, a fenómenos de hipersensibilidade, que têm mais probabilidade de ocorrer em indivíduos que revelaram previamente hipersensibilidade ou que apresentam história de alergia, asma, febre-dos-fenos ou urticária.

Efeitos gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais, candidíase oral, colite pseudomembranosa, glossite e pirose

Efeitos na pele e reacções de hipersensibilidade: urticária, prurido, rash, febre, dores articulares, edema, eosinofilia, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e anafilaxia

Efeitos hematológicos: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hipoprotrrombinemia, agranulocitose, anemia hemolítica e teste de Coombs positivo

Efeitos hepáticos: aumento transitório das ALT, AST e da bilirrubina total foi observado sem evidência de dano hepatocelular

Efeitos renais: aumento transitório do AUS (azoto ureico do sangue) e da creatinina sérica, disfunção renal e nefropatia tóxica

Outros: vaginite causada por Candida, vertigens e dor torácica

#### **4.9. Sobredosagem**

Em caso de sobredosagem recomenda-se internamento em Unidade Hospitalar apropriada e início de tratamento de suporte.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

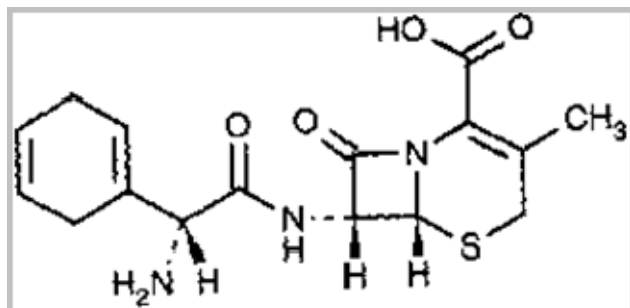
#### **5.1. Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo fármaco-terapêutico: Antibacterianos - Cefalosporinas de 1ª geração (I-1-b-1)

Código ATC: J01D A31

CEFRADUR é o nome comercial, da cefalosporina semi-sintética de 1ª geração, genericamente designada por Cefradina.

Quimicamente, a Cefradina é o (6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(ciclo-hexa-1,4-dienil) acetamido]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-octeno-2-carboxílico com a seguinte fórmula estrutural:



### Mecanismo de acção

A Cefradina possui acção bactericida, resultante da inibição da síntese dos mucopéptidos da parede bacteriana.

### Espectro de acção

Como outras cefalosporinas de 1ª geração (ex.: Cefadroxil, Cefazolina, Cefalexina), a Cefradina é activa *in vitro* contra muitos cocos aeróbios gram-positivos mas tem acção limitada contra bactérias gram-negativas.

A Cefradina é activa contra os seguintes microorganismos *in vitro*:

- Estreptococos do grupo A  $\beta$ -hemolíticos
- Estafilococos, incluindo coagulase positivos, coagulase negativos e estirpes produtoras de penicilinase
- *Streptococcus pneumoniae* (*Diplococcus pneumoniae*)
- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Klebsiella* spp.
- *Hemophilus influenzae*

## 5.2. Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A Cefradina é estável em meio ácido e é rápida e quase completamente absorvida a partir do tracto gastrointestinal.

Após administração oral, em jejum, a adultos saudáveis com função renal normal, as concentrações séricas máximas de Cefradina são atingidas em 1 hora e atingem 9 $\mu$ g/ml após uma dose única de 250mg, 15-18 $\mu$ g/ml após uma dose única de 500mg e 23,5-24,2 $\mu$ g/ml após uma dose única de 1g.

As concentrações séricas são mais baixas e atingidas mais tarde quando a Cefradina é administrada com os alimentos; contudo, a quantidade total absorvida não é alterada.

#### Distribuição

A Cefradina distribui-se amplamente pelos tecidos e fluídos corporais, à excepção do líquido cefalorraquidiano, onde apenas se encontram quantidades insignificantes.

A ligação às proteínas plasmáticas é reduzida (6-20%).

A Cefradina atravessa a placenta e distribui-se ao leite materno.

#### Metabolização

A Cefradina não é metabolizada.

#### Excreção

O tempo de semi-vida sérico é de 0,7-2 horas em adultos com função renal normal.

Num estudo limitado, o tempo de semi-vida variou de 8,5-10 horas em adultos com clearance da creatinina de 11-20 ml/minuto e até 60 horas em adultos com clearance da creatinina de 10 ml/minuto.

A Cefradina é excretada inalterada na urina por filtração glomerular e secreção tubular.

Cerca de 60-90% ou mais de uma dose única oral, IM, ou IV é excretada em 6 horas em pacientes com função renal normal.

Concentrações urinárias máximas de 1,6mg/ml, 3,2mg/ml e 4mg/ml foram observadas em adultos com função renal normal após administração de uma dose única 250mg, 500mg e 1 g, respectivamente.

A Cefradina é removida por hemodiálise e diálise peritoneal.

### **5.3. Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda

Em estudos efectuados em ratinhos verificou-se que a DL50 é de 5.000-8.000mg/kg para a via oral, 700-1.500mg/kg para a via intraperitoneal e 3.000-3.800mg/kg para a via intravenosa.

Em estudos efectuados em ratos verificou-se que a DL50 é superior a 8.500mg/kg para a via oral e de 4.000mg/kg para a via intraperitoneal.

#### Toxicidade sub-aguda e crónica

Estudos efectuados em ratos, cães e macacos revelaram um reduzido poder tóxico da Cefradina.

#### Carcinogénese, Mutagénese

Até à data não foram conduzidos estudos a longo termo em animais que avaliem o potencial carcinogénico e mutagénico da Cefradina.

Reprodução, Fertilidade

Estudos de reprodução efectuados em ratinhos e ratos, com doses de Cefradina até quatro vezes superiores à dose máxima indicada no Homem, não revelaram alterações na fertilidade ou danos fetais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista de excipientes**

CEFRADUR 500mg cápsulas duras

Lactose anidra

Carboximetilamido sódico

Estearato de magnésio

### **6.2. Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3. Prazo de validade**

24 meses

### **6.4. Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C, em lugar seco e ao abrigo da luz.

### **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente**

CEFRADUR 500mg cápsulas duras é apresentado em embalagens de 16, 24 e 40 cápsulas de gelatina dura n.º 0 em blister de alumínio e PVC + PVDC, acondicionado em embalagem de cartolina.

### **6.6. Instruções de manipulação e utilização**

Não aplicável.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

LABORATÓRIOS ATRAL, S.A.

Rua da Estação, n.º 42

Vala do Carregado

2600 – 726 Castanheira do Ribatejo – Portugal

Tel.: 263 856 800



Fax: 263 855 020

e-mail: [info@atralcipan.pt](mailto:info@atralcipan.pt)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CEFRADUR 500mg cápsulas duras - Embalagem de 16 - 9422501

CEFRADUR 500mg cápsulas duras - Embalagem de 24 - 4663894

CEFRADUR 500mg cápsulas duras - Embalagem de 40 - 4663993

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Aprovação da Revisão: 01 de Setembro de 1997

## **10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO**