

Clocef®

cloridrato de cefamicina

MEDICAMENTO SIMILAR FOUVALENTES AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Po para solução injetável 1g
Embalagem contendo 50 frascos-ampola.
Po para solução injetável 2g
Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

USO INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO EM DOSES E MESES

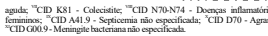
COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de solução injetável 1g contém:
cloridrato de cefamicina + L-arginina estéril (equivalente a 1g de cefamicina).....1,914213g
Cada frasco-ampola de solução injetável 2g contém:
cloridrato de cefamicina + L-arginina estéril (equivalente a 2g de cefamicina).....3,828426g

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
LINDICAÇÕES

Adultos: Clocef® é indicado no tratamento, em adultos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefamicina: Infecções do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia e bronquite; Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e infecções não complicadas do trato urinário; Infecções da pele e estruturas cutâneas; Infecções intra-abdominais, incluindo peritonite e infecções do trato biliar; Infecções ginecológicas; Septicemia. Terapia empírica em pacientes neutropênicos fébril; monoterapia com cefamicina e ácido clavulânico no tratamento empírico de pacientes neutropênicos fébril. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de recente transplante de medula óssea, com hipotensão desde o início do acompanhamento, com malignidade hematológica subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada), monoterapia antimicrobiana pode não ser apropriada. Não há dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefamicina nestes pacientes (vide 2. "Resultados de eficácia").
Pediátricos: Clocef® é indicado no tratamento, em pacientes pediátricos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefamicina: Pneumonia; Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e infecções não complicadas do trato urinário; Infecções da pele e estruturas cutâneas; Septicemia. Terapia empírica em pacientes neutropênicos fébril; monoterapia com cefamicina e ácido clavulânico para o tratamento empírico de pacientes neutropênicos fébril. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de recente transplante de medula óssea, com hipotensão desde o início do acompanhamento, com malignidade hematológica subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada), monoterapia antimicrobiana pode não ser apropriada. Não há dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefamicina nestes pacientes (vide 2. "Resultados de eficácia").
Monoterapia bacteriana: Clocef® pode ser usado como monoterapia antes da identificação do(s) patogêno(s). Em pacientes com alto risco de infecções mistas de aeróbios-anaeróbios, particularmente se bactérias não sensíveis à cefamicina estiverem presentes (vide 3. "Características farmacológicas"). Microbiologia, terapia inicial concomitante com um agente antimicrobico é recomendada antes que o patógeno seja conhecido. Uma vez que estes resultados estiverem disponíveis, a terapia concomitante com Clocef® e outros agentes anti-infecciosos pode ou não ser necessária, dependendo da sensibilidade do microrganismo.

Contra-indicações: Clocef® não deve ser utilizado em pacientes com história de alergia conhecida a qualquer um dos componentes de Clocef®. Clocef® também está indicado para a profilaxia cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia de colón e reto (vide 2. "Resultados de eficácia").
Profilaxia Cirúrgica: Clocef® é indicado no tratamento, em pacientes pediátricos, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefamicina: Pneumonia; Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e infecções não complicadas do trato urinário; Infecções da pele e estruturas cutâneas; Septicemia. Terapia empírica em pacientes neutropênicos fébril; monoterapia com cefamicina e ácido clavulânico para o tratamento empírico de pacientes neutropênicos fébril. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de recente transplante de medula óssea, com hipotensão desde o início do acompanhamento, com malignidade hematológica subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada), monoterapia antimicrobiana pode não ser apropriada. Não há dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefamicina nestes pacientes (vide 2. "Resultados de eficácia").
Monoterapia bacteriana: Clocef® pode ser usado como monoterapia antes da identificação do(s) patogêno(s). Em pacientes com alto risco de infecções mistas de aeróbios-anaeróbios, particularmente se bactérias não sensíveis à cefamicina estiverem presentes (vide 3. "Características farmacológicas"). Microbiologia, terapia inicial concomitante com um agente antimicrobico é recomendada antes que o patógeno seja conhecido. Uma vez que estes resultados estiverem disponíveis, a terapia concomitante com Clocef® e outros agentes anti-infecciosos pode ou não ser necessária, dependendo da sensibilidade do microrganismo.

Contra-indicações: Clocef® não deve ser utilizado em pacientes com história de alergia conhecida a qualquer um dos componentes de Clocef®. Clocef® também está indicado para a profilaxia cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia de colón e reto (vide 2. "Resultados de eficácia").
Profilaxia Cirúrgica: esta indicação está baseada em um estudo clínico randomizado, aberto, multicêntrico com pacientes de 19 anos de idade ou mais (média de idade de 66 anos) submetidos à cirurgia color-retal, nos quais uma administração pré-cirúrgica IV de uma dose única de 2g de cloridrato de cefamicina seguida de uma dose única IV de 500mg de metronidazol (N=307) foi comparada com uma dose única IV de 2g de ceftriaxona seguida por metronidazol (N=306).



1077

agida, *CID K81 - Colelitíase; *CID N70-N81 - Doenças inflamatórias dos órgãos pélvicos femininos; *CID A41.9 - Septicemia não especificada; *CID D70 - Agranulocitose; Neutropenia; *CID G00.9 - Meningite bacteriana não especificada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes Neutropênicos Fébril: a segurança e eficácia da monoterapia empírica com cefamicina para pacientes neutropênicos fébril foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, randomizados, comparando monoterapia com cefamicina (dose de 2g a cada 8 horas, IV) à monoterapia com ceftriaxona (dose de 2g a cada 8 horas, IV). Esses estudos foram realizados com 317 pacientes. A Tabela 1 descreve as características da população de pacientes avaliados.

	cefamicina (n=164)	ceftriaxona (n=153)
Idade média (anos)	56 (faixa 18-82)	55 (faixa 16-84)
Homens	85 (52%)	85 (56%)
Mulheres	79 (48%)	68 (44%)
Leucemia	65 (40%)	52 (34%)
Outras malignidades hematológicas	43 (26%)	36 (24%)
Tumor sólido	54 (33%)	56 (37%)
CAN sendo medido (vezes)	20,0 (faixa 0-500)	20,0 (faixa 0-500)
Duração média da neutropenia (dias)	24,1 (faixa 0-39)	6,0 (faixa 0-32)
Causas comuns de demora	97 (59%)	86 (56%)
Profilaxia com antibiótico	62 (38%)	64 (42%)
Corrupção da medula	9 (5%)	7 (5%)
PAS < 50 mm Hg na entrada	7 (4%)	2 (1%)

CAN = contagem absoluta de neutrófilos; PAS = pressão arterial sistólica.
A Tabela 2 descreve as taxas das respostas clínicas observadas. Para todos os resultados médicos, a cefamicina mostrou-se terapêuticamente equivalente à ceftriaxona.

Tabela 2: Taxas de respostas conjuntas para terapia empírica em pacientes neutropênicos fébril

Resultados médicos	% Resposta	
	cefamicina (n=164)	ceftriaxona (n=153)
Episódio primário resolvido sem modificação no tratamento, não houve novos episódios fébril ou infecção, e o uso de antibióticos orais foi permitido para complementar o tratamento.	51	55
Episódio primário resolvido sem modificação no tratamento, não houve novos episódios fébril ou infecção, e antibióticos orais não foram utilizados no pós-tratamento.	34	39
Sobrevivência, com permissão de qualquer modificação no tratamento.	93	97
Episódio primário resolvido sem modificação no tratamento e antibióticos orais foram permitidos para complementar o tratamento.	62	67
Episódio primário resolvido sem modificação no tratamento e antibióticos orais não foram utilizados no pós-tratamento.	46	51

Contra-indicações: Clocef® não deve ser utilizado em pacientes com história de alergia conhecida a qualquer um dos componentes de Clocef®. Clocef® também está indicado para a profilaxia cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia de colón e reto (vide 2. "Resultados de eficácia").
Profilaxia Cirúrgica: esta indicação está baseada em um estudo clínico randomizado, aberto, multicêntrico com pacientes de 19 anos de idade ou mais (média de idade de 66 anos) submetidos à cirurgia color-retal, nos quais uma administração pré-cirúrgica IV de uma dose única de 2g de cloridrato de cefamicina seguida de uma dose única IV de 500mg de metronidazol (N=307) foi comparada com uma dose única IV de 2g de ceftriaxona seguida por metronidazol (N=306).

Tecido ou fluido	Dose / Tempo médio da amostra após a dose (h)	Concentração média	
		µg/mL	ng/mL
Urina	500mg	0,4	292
	1g	0,4	926
Bile	2g	0,4	3120
	2g	9,4	17,8
Fluido Peritoneal	2g	4,4	16,3
Fluido Pulstular	2g	1,5	81,4
Mucosa Brônquica	2g	4,8	24,1
Escreto	2g	4	7,4
Próstata	2g	2	31,5
Apêndice	2g	5,7	5,2
Vesícula Biliar	2g	8,9	11,9

A administração da dose variou de 0 a 3 horas antes da incisão cirúrgica inicial. As taxas de sucesso clínico (ausência de infecção intra-abdominal e no região cirúrgica durante os 6 meses após a cirurgia) foram de 75% em cada grupo de tratamento (vide 8. "Posologia e modo de usar").

REFERÊNCIAS

- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Third Edition. Approved Standards NCCLS Document M7-A3, Vol. 13, nº 25, NCCLS, Villanova, PA, December, 1993.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Fifth Edition. Approved Standards NCCLS Document M2-A5, Vol. 13, nº 24, NCCLS, Villanova, PA, December, 1995.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 1963;41: 1-10.
- BMS Study A411-230. A multicenter open randomized comparative evaluation of the efficacy and safety of cefepime and ceftazidime in the prophylaxis of bacterial infections in colorectal surgery. Document Accession No.91071138.
- Expert Report for BMS Study A411-230. A multicenter open randomized comparative evaluation of the efficacy and safety of cefepime and ceftazidime in the prophylaxis of bacterial infections in colorectal surgery. Document Accession No.91071185.
- FDA Summary Basis of Approval, Joint Clinical Statistical Review of NDA 50, 679S01-002, pp 143-147; May 16, 1997; BMS Document No. 910603575.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Clocef® (cloridrato de cefamicina) é um antibiótico cefalosporínico de amplo espectro para administração intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Clocef® é uma mistura estéril de cloridrato de cefamicina e L-arginina. A L-arginina, em uma concentração aproximada de 72mg/g de cefamicina, é adicionada para controlar o pH da solução reconstruída entre 4,0 e 6,0.

Propriedades Farmacodinâmicas:

as concentrações plasmáticas médias de cefamicina observadas em adultos saudáveis do sexo masculino em vários momentos após injeções intravenosas únicas de 30 minutos ou injeções intramusculares com 500mg, 1g e 2g estão resumidas na Tabela 3.

Dose de cefamicina	adultos saudáveis do sexo masculino					
	0,5h	1h	2h	4h	8h	12h
500mg IV	58,2	21,6	11,6	5,9	1,4	0,2
1g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500mg IM	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1g IM	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Absorção: após administração intramuscular, a cefamicina é completamente absorvida.

Distribuição: nas concentrações de cefamicina em tecidos e em secreções corporais específicas estão apresentadas na Tabela 4.

A ligação da cefamicina às proteínas séricas é em média de 16,4% e não depende da concentração no soro.

Tabela 4: Concentrações médias de cefamicina em várias secreções corporais (µg/mL) e fluidos (ng/mL) em pacientes adultos saudáveis do sexo masculino

Tecido ou fluido	Dose / Tempo médio da amostra após a dose (h)	Concentração média	
		µg/mL	ng/mL
Urina	500mg	0,4	292
	1g	0,4	926
Bile	2g	0,4	3120
	2g	9,4	17,8
Fluido Peritoneal	2g	4,4	16,3
Fluido Pulstular	2g	1,5	81,4
Mucosa Brônquica	2g	4,8	24,1
Escreto	2g	4	7,4
Próstata	2g	2	31,5
Apêndice	2g	5,7	5,2
Vesícula Biliar	2g	8,9	11,9

Metabolismo: a cefamicina é metilglucosilada à N-metilglucosilamina, que é rapidamente convertida à N-óxido. A recuperação urinária da cefamicina liberada representa aproximadamente 85% da dose administrada; altas concentrações de uréina liberada são encontradas na urina. Menos de 1% da dose administrada é excretada pela corrente com N-metilglucosilamina, 68% com N-óxido e 2,5% como um epímero de cefamicina.

Eliminação: a meia-vida média de eliminação da cefamicina é de aproximadamente 2 horas em indivíduos com relação à dose entre 250mg a 2g. Não houve acumulo em indivíduos saudáveis recebendo doses de até 2g IV a cada 8 horas por um período de 9 dias. O clearance corporal total médio é de 120 mL/min. O clearance renal médio da cefamicina é de 110 mL/min, sugerindo que a cefamicina é eliminada quase que exclusivamente por mecanismos renais, principalmente por filtração glomerular.

Populações Especiais: Foi demonstrada melhora clínica com o uso de cloridrato de cefamicina no tratamento da infecção de infecções pulmonares agudas em pacientes com fibrose cística (N=24; média de idade de 15 anos, variando de 5 a 47 anos de idade). A terapia antibiótica pode não alcançar a eradicação bacteriológica nesta população de pacientes. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na farmacocinética da cefamicina em pacientes com fibrose cística.
Ineficiência Renal: em pacientes com vários graus de insuficiência renal, a meia-vida de eliminação é prolongada, apresentando uma relação linear entre o clearance corporal total e o clearance de creatinina. Isto serve como base para recomendações de ajuste de dose neste grupo de pacientes (vide 8. "Posologia e modo de usar"). A meia-vida média em pacientes com disfunção grave, que necessitam de diálise, é de 11 horas para hemodiálise e de 19 horas para diálise peritoneal contínua de ambulatório.
Ineficiência Hepática: a farmacocinética da cefamicina permaneceu inalterada em pacientes com disfunção hepática que receberam dose única de 1g. Não é necessário alterar a dose de Clocef® nesta população de pacientes.

Outras Especificações: consistem-se de voluntários saudáveis com 65 anos de idade, ou mais, que receberam dose única de 1g IV de cloridrato de cefamicina, tiveram valores de área sob a curva (AUC) maiores e valores de clearance renal menores, quando comparados a pacientes mais jovens. O ajuste de dose em pacientes idosos é recomendado se a função renal estiver comprometida (vide 8. "Posologia e modo de usar").

Crianças e Adolescentes: a farmacocinética da cefamicina em doses múltiplas e em dose única foi avaliada em pacientes com idades entre 2,1 meses a 112 anos que receberam doses de 50mg administradas por infusão IV ou injeção IM, doses múltiplas foram administradas a cada 8 ou 12 horas durante pelo menos 48 horas.

Após dose única IV, a média de clearance corporal total foi de 3,3mL/min/g e o volume médio de distribuição foi de 0,3L/kg. A meia-vida média de eliminação foi de 1,7 hora. A recuperação urinária média de cefamicina liberada foi de 66,6% da dose administrada e o clearance renal foi a principal via de eliminação com média de 2,4 mL/min/kg.

Após múltiplas doses IV, as concentrações plasmáticas médias de cefamicina no estado de equilíbrio foram similares às concentrações após a primeira dose, com discreto acúmulo após repetidas doses. Outros parâmetros farmacocinéticos em lactentes e crianças não foram diferentes entre a primeira dose e determinações em estado de equilíbrio, independentemente do intervalo entre as doses (a cada 8 ou 12 horas). Também não houve diferenças farmacocinéticas entre os pacientes de diferentes idades ou entre pacientes do sexo masculino e feminino.

Após injeção IM em estado de equilíbrio, a concentração plasmática média de 60µg/mL foi obtida depois de 0,75 hora. A média da concentração mínima, após injeção IM em estado de equilíbrio foi de 6,6µg/mL em 8 horas. A biodisponibilidade média foi de 82% após injeção IM.

Concentrações de cefamicina no líquido cefalorraquidiano e plasmático são apresentadas na Tabela 5.

Horário de coleta (h)	N	Concentração no LCR		Índice LCR/PL
		µg/mL	Índice	
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	
4	4	41,1 (8,7)	4,3 (1,5)	
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	
8	2	4,9 (5,9)	1,02 (0,64)	

Pacientes com idades entre 3,1 meses a 12 anos, com média de idade (DP) de 2,6 (3,0) anos. Pacientes com suspeita de infecção no Sistema Nervoso Central (SNC) foram tratados com cefamicina, 50mg/kg, administrada por infusão IV de 5 a 20 minutos a cada 8 horas. Amostras de sangue e de LCR foram obtidas de pacientes selecionados, aproximadamente em 0,5, 1,2, 4 e 8 horas após o final do infusão no 2º ou 3º dia de terapia com cefamicina.
Outros: a farmacocinética de cefamicina não mudou em um grau clinicamente significativo em pacientes com fibrose cística. Não é necessário ajustar a dose de Clocef® nesta população de pacientes.

Propriedades Farmacodinâmicas

Microbiologia: a cefamicina é um agente bactericida que age por inibição da síntese da parede celular bacteriana. A cefamicina tem amplo espectro de atividade contra uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo a maioria das cepas resistentes aos aminoglicosídeos ou às cefalosporinas de terceira geração. A cefamicina é altamente resistente à hidrólise pela maioria das beta-lactamases e tem baixa afinidade por beta-lactamases cromossomicamente codificadas, incluindo a lipídase penicilina de *Enterobacter cloacae*. A cefamicina demonstrou máxima afinidade pela proteína de ligação à penicilina (PLP) 3, seguida pela PLP 2, e então, pelas PLP's 1a e 1b. A ligação à PLP 2 ocorre com afinidade significativamente mais alta do que com outras cefalosporinas parentais, o que pode aumentar sua atividade antibacteriana. A afinidade moderada da cefamicina pelas PLP's 1a e 1b provavelmente também contribui para sua atividade bactericida total.

A cefamicina mostrou-se bactericida pela análise da relação tempo-inibição (curva de inibição) e pela determinação das concentrações bacterianas mínimas (CBM) para uma ampla variedade de bactérias. O índice CBM/CIM (concentrações bacterianas mínimas / concentração inibitória mínima) não foi maior que 2 para a maioria (mais de 80%) dos isolados de todas as espécies Gram-positivas e Gram-negativas analisadas. Foi demonstrado sinérgico com os aminoglicosídeos *in vitro*, principalmente com isolados de *Pseudomonas aeruginosa*. A cefamicina mostrou-se ativa contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos:

- Gram-positivos aeróbios:**
 - Staphylococcus aureus* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase);
 - Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase);
 - Outros estafilococos entre os quais *S. hominis* e *S. agalactiae*;
 - Streptococcus pyogenes* (estreptococos do Grupo A);
 - Streptococcus agalactiae* (estreptococos do Grupo B);
 - Streptococcus pneumoniae* (incluindo cepas de resistência intermediária à penicilina com CIM de 0,1 a 1µg/mL).
- Outros estreptococos beta-hemolíticos (Grupo C, G, F, S, *S. bovis* (Grupo D) e estreptococos *Vitridus*);
- Neisseria* (a maioria das cepas de enterococos, por exemplo *Enterococcus faecalis*, e estafilococos resistentes à metecilina, são resistentes à maioria das cefalosporinas, inclusive à cefamicina).

- Gram-negativos aeróbios:**
 - Serratia marcescens*;
 - Campylobacter jejuni*;
 - Citrobacter sp.*, entre os quais *C. diversus* e *C. freundii*;
 - Comamonas* sp.;
 - Enterobacter sp.*, entre os quais *E. cloacae*, *E. aerogenes* e *E. sakazakii*;
 - Haemophilus influenzae*;
 - Cardiobacter vaginalis*;
 - Haemophilus thoracis*, *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase);
 - Haemophilus parainfluenzae*;
 - Hiftia alvei*;
 - Klebsiella sp.*, entre os quais *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *K. raouzeae*;
 - Morganella morganii*;
 - Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase);
 - Neisseria gonorrhoeae* (incluindo cepas produtoras de beta-lactamase);
 - Neisseria meningitidis*;

- Pantoea agglomerans* (antteriormente conhecido como *Enterobacter agglomerans*);
- Pasteurella sp.*, entre os quais *P. multocida* e *P. vulgaris*;
- Providencia sp.*, entre os quais *P. rettgeri* e *P. stuartii*;
- Pseudomonas sp.*, entre os quais *P. aeruginosa*, *P. putida* e *P. stutzeri*;
- Salmonella sp.*;
- Serratia sp.*, entre os quais *S. marcescens* e *S. lapidum*;
- Shigella sp.*;
- Yersinia enterocolitica*;

NOTA: a cefamicina é inativa contra muitas cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* (antteriormente conhecida como *Xanthomonas maltophilia* e *Pseudomonas maltophilia*).

NOTA: a cefamicina é inativa contra *Bacteroides fragilis* e *Clostridium difficile*.

Contra-indicações: Clocef® é contraindicado para uso por pacientes que tenham demonstrado reações prévias de hipersensibilidade a algum componente da formulação, a antibióticos da classe das cefalosporinas, a penicilinas ou outros antibióticos beta-lactâmicos.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 meses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUCOES

Em pacientes com disfunção renal, como a redução do débito urinário para causa de insuficiência renal (clearance da creatinina ≤ 50 mL/min) ou outras condições que possam comprometer a função renal, a dose do Clocef® deve ser ajustada para compensar o índice menor de eliminação renal. Como concentrações séricas altas e prolongadas de antibióticos podem ocorrer com doses usuais em pacientes com disfunção renal ou outras condições que podem comprometer a função renal, a dose de manutenção deve ser reduzida quando Clocef® é administrado em tais pacientes. Doses contínuas devem ser determinadas pelo grau de disfunção renal, gravidade da infecção e sensibilidade do

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas. Informação sobre o padrão de resistência local deve ser obtida de um laboratório bacteriológico local e considerada na escolha da terapia empírica.

Testes de Sensibilidade: Testes de Difusão: resultados laboratoriais de testes de sensibilidade com disco único padronizado, usando-se discos de 30µg de cefamicina, conforme determinação do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), devem ser interpretados de acordo com o seguinte critério:

Microrganismos	Diâmetro do halo (mm)		
	Suscetível (S)	Intermediária (I)	Resistente (R)
Microrganismos que não sejam <i>Haemophilus sp.</i> e <i>S. pneumoniae</i> *	≥ 18	15-17	≤ 14
<i>Haemophilus sp.</i> *	≥ 26	-	-

*NOTA: Isolados destas espécies devem ser testados quanto à sensibilidade usando métodos de teste especializados. Isolados de *Haemophilus sp.* com halos < 26mm devem ser considerados equívocos e devem ser avaliados adicionalmente. Isolados de *S. pneumoniae* devem ser testados novamente com um disco de 1µg de oxacilina; isolados com halos de oxacilina ≥ 20 mm podem ser considerados sensíveis à cefamicina.

"Sensitive" indica que o patógeno é, provavelmente, inibido por concentrações plasmáticas que são geramente alcançadas.

"Intermediate" indica que o organismo é sensível quando altas doses são usadas ou quando a infecção está confinada a tecidos e fluidos (p. ex.: fluido intersticial e urina), nos quais altos níveis de antibióticos são atingidos.

"Resistente" indica que é improvável que a concentração alcançada de antibiótico seja inibitória e outra terapia deve ser instituída.

A sensibilidade dos microrganismos deve ser avaliada com discos de cefamicina, porque esta se tem mostrado ativa *in vitro* contra certas cepas resistentes a outros discos de beta-lactamase. O disco de cefamicina deve ser utilizado para avaliar a sensibilidade frente a outras cefalosporinas.

Procedimentos padronizados de controle de qualidade preveem o uso de cepas controle.

Técnicas de Diluição: usando-se métodos padronizados de diluição ou equivalentes (ex.: E-test™), os valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) obtidos devem ser interpretados de acordo com o seguinte critério:

Microrganismos	CIM (µg/mL)		
	Suscetível (S)	Intermediária (I)	Resistente (R)
Microrganismos que não sejam <i>Haemophilus sp.</i> e <i>S. pneumoniae</i> *	≤ 8	16	≥ 32
<i>Haemophilus sp.</i> *	≤ 2	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	$\leq 0,5$	1*	≥ 2

*NOTA: Isolados destas espécies devem ser testados quanto à sensibilidade usando métodos de testes de diluição especializados. Cepas de *Haemophilus sp.* com CIMs maiores que 2µg/mL devem ser consideradas equívocas e devem ser avaliadas adicionalmente. Se o isolado de *S. pneumoniae* não foi recuperado de um paciente com meningite, cepas de *pneumococo* com CIMs intermediárias podem responder à terapia com cefamicina.

Assim como as técnicas de diluição, as técnicas de diluição preconvitam o uso de cepas controle.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clocef® é contraindicado para uso por pacientes que tenham demonstrado reações prévias de hipersensibilidade a algum componente da formulação, a antibióticos da classe das cefalosporinas, a penicilinas ou outros antibióticos beta-lactâmicos.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 meses.

1077

L01

L01

