



Terza
(cefdinir)

Bula para profissional de saúde

Pó para suspensão oral

250 mg/5mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Terza
cefdinir

APRESENTAÇÃO

Pó para suspensão oral 250 mg/ 5 ml: embalagem com 1 frasco de 100mL, acompanha seringa dosadora com adaptador.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL da apresentação com 250mg/5mL após reconstituição contém:

cefdinir.....50 mg
Excipientes* q.s.p.1 mL

Cada 5 mL da apresentação com 250mg/5mL após reconstituição contém:

cefdinir..... 250 mg
Excipientes* q.s.p.5 mL

*Excipientes: sacarose, dióxido silício coloidal, goma xantana, citrato de sódio, ácido cítrico, aroma de morango, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cefdinir é uma cefalosporina de terceira geração indicada para o tratamento de pacientes com infecção leve a moderada causada por bactérias suscetíveis nas condições abaixo:

Adultos e adolescentes:

Pneumonia adquirida na comunidade causada por *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (cepas suscetíveis a penicilina, apenas) e *Moraxella catarrhalis* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase).

Exacerbação Aguda de Bronquite Crônica causada por *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (cepas suscetíveis a penicilina, apenas) e *Moraxella catarrhalis* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase).

Sinusite Maxilar Aguda causada por *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (cepas suscetíveis a penicilina, apenas) e *Moraxella catarrhalis* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase).

Faringite/Tonsilite causada por *Streptococcus pyogenes*

Nota: Cefdinir é eficaz na erradicação de *S. pyogenes* da orofaringe. Porém, não foi estudado para prevenção de febre reumática decorrente de faringite/tonsilite por *S. pyogenes*. Apenas penicilina intramuscular demonstrou eficácia para prevenção de febre reumática.

Infecções de pele e tecidos moles não complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase) e *Streptococcus pyogenes*.

Pacientes pediátricos:

Otite Média Bacteriana Aguda causada por *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (cepas suscetíveis a penicilina, apenas) e *Moraxella catarrhalis* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase).

Faringite/Tonsilite causada por *Streptococcus pyogenes*

Nota: Cefdinir é eficaz na erradicação de *S. pyogenes* da orofaringe. Porém, não foi estudado para prevenção de febre reumática decorrente de faringite/tonsilite por *S. pyogenes*. Apenas penicilina intramuscular demonstrou eficácia para prevenção de febre reumática.

Infecções de pele e tecidos moles não complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas produtoras de beta lactamase) e *Streptococcus pyogenes*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Bula_Profissional_Terza (cefdinir)

VERSÃO 00

Estudos Clínicos

Pneumonia adquirida na comunidade

Em um estudo controlado, duplo cego, em adultos e adolescentes, conduzido nos Estados Unidos, cefdinir em cápsulas de 300mg duas vezes ao dia por 10 dias foi comparado a cefaclor em cápsulas 500mg três vezes ao dia por 10 dias¹.

Foram recrutados 690 pacientes, e randomizados 347 para o grupo de cefdinir e 343 para o grupo de cefaclor. Destes, 187 pacientes no grupo de cefdinir e 186 no grupo de cefaclor foram avaliados quanto aos desfechos clínico e microbiológico. A resposta clínica e microbiológica nos pacientes disponíveis para o teste de cura em 6 a 14 dias pós final de terapia foram as seguintes:

Desfecho	Cefdinir duas vezes ao dia	Cefaclor três vezes ao dia
Sucesso clínico	166/187 (89%)	160/186 (86%)
taxa de erradicação microbiológica		
Geral	238/260 (92%)	245/264 (93%)
<i>S. pneumoniae</i>	31/31 (100%)	35/35 (100%)
<i>H. influenzae</i>	55/65 (85%)	60/72 (83%)
<i>M. catarrhalis</i>	10/10 (100%)	11/11 (100%)
<i>H. parainfluenzae</i>	81/89 (91%)	78/82 (95%)

O estudo concluiu que cefdinir foi equivalente a cefaclor no tratamento de PAC. Exceto pela incidência de diarreia, as taxas de eventos adversos (EA) foram equivalentes entre os 2 grupos de tratamento. A incidência de diarreia foi maior para pacientes recebendo cefdinir (13,7%) versus pacientes recebendo cefaclor (5,3%). Embora a incidência de diarreia tenha sido maior em pacientes tratados com cefdinir, ela foi geralmente leve e não levou à descontinuação do tratamento.

Em outro estudo randomizado, prospectivo, multicêntrico e com cegamento apenas do investigador, cefdinir em cápsulas de 300mg duas vezes ao dia por 10 dias foi comparado a amoxicilina-clavulanato em cápsula de 500/125 mg três vezes ao dia por 10 dias, no tratamento de pacientes entre 16 e 99 anos com PAC². Avaliações clínicas, microbiológicas e de segurança foram realizadas na admissão do estudo, e nos dias D3 a 5, D7 a 14 (teste de cura – TOC) e D21 a 35 pós tratamento (seguimento tardio – LTFU). Dos 554 pacientes randomizados, 201 foram avaliados clinicamente (104 receberam cefdinir e 97 amoxicilina-clavulanato) – foram excluídos pacientes sem patógeno isolado no escarro ou avaliações microbiológicas e avaliações clínicas realizadas fora do tempo padrão. Cura clínica no TOC foi vista em 80% dos pacientes no grupo de cefdinir e em 89% dos pacientes no grupo de amoxicilina-clavulanato. A erradicação microbiológica aconteceu em 88% dos pacientes que receberam cefdinir e 93% dos que receberam amoxicilina-clavulanato. Não houve diferenças entre as taxas de eventos adversos e taxas de descontinuação dos grupos, sendo o evento adverso mais comum a diarreia (8,3% dos pacientes no grupo de cefdinir e 8% no grupo de amoxicilina-clavulanato). O estudo concluiu que no desfecho clínico, cefdinir não foi tão eficaz quanto amoxicilina-clavulanato. Porém, a cura microbiológica nos dois grupos foi equivalente, assim como o restante das respostas clínicas. A agência regulatória americana (FDA) concluiu que o sucesso clínico e microbiológico contra *M. catarrhalis*, associado aos resultados publicados do estudo de Dreobl et al¹ suportam a inclusão de *M. catarrhalis* na bula de eficácia para PAC.

Exacerbação Aguda de Bronquite Crônica

Estudo randomizado, duplo cego, prospectivo e multicêntrico avaliou a eficácia e segurança de 5 dias de cefdinir cápsulas de 300mg duas vezes ao dia em comparação a 10 dias de cefprozil cápsulas de 500mg duas vezes ao dia em 548 pacientes com exacerbação aguda de bronquite crônica (EABC)³. Destes, 281 pacientes foram avaliados na resposta clínica e microbiológica (foram excluídos pacientes cujas culturas de secreções não resultassem em nenhum isolado, ou aqueles avaliados em período não condizente com o protocolo do estudo). Assim, a taxa de cura clínica no grupo de cefdinir foi 114/142 (80%) e no grupo de cefprozil foi de 100/139 (72%); a taxa de cura microbiológica foi de 157/193 (81%) e 166/198 (84%) nos grupos de cefdinir e de cefprozil, respectivamente. A tabela abaixo ilustra a eficácia clínica nos pacientes disponíveis para avaliação no TOC.

Taxa de cura clínica e erradicação microbiológica na população disponível no TOC

Parâmetro de eficácia	Dados por grupo			
	Cefdinir		Cefprozil	
	n/N ^a	%	n/N	%
Cura clínica	114/142	80.3	100/139	71.9
Erradicação microbiológica				
<i>Haemophilus influenzae</i>	32/43	74.4	26/33	78.8
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	48/57	84.2	49/58	84.5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	16/19	84.2	15/18	83.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	29/30	96.7	24/26	92.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	3/4	75.0	9/11	81.8
Outros	29/40	72.5	43/52	82.7
Total	157/193	81.3	166/198	83.8

TOC = teste de cura.

^a n/N (clínico) é o número de pacientes com cura clínica dividido pelo número de pacientes; n/N (microbiológico) é o número de patógenos erradicados dividido pelo número de patógenos isolados.

^b Todos susceptíveis a penicilina.

As taxas de eventos adversos foram equivalentes entre os dois grupos de tratamento. A incidência de diarreia foi maior em pacientes recebendo cefdinir versus pacientes recebendo cefprozil; no entanto, a maioria dos casos foi leve e não levou à descontinuação do tratamento. O estudo concluiu que 5 dias de cefdinir é tão eficaz e seguro quanto 10 dias de cefprozil no tratamento de EABC.

Estudo clínico randomizado, duplo cego, paralelo e multicêntrico com 1045 pacientes adultos com exacerbação aguda de bronquite crônica, comparou 600mg de cefdinir em cápsulas uma vez ao dia por 10 dias, 300mg de cefdinir em cápsulas duas vezes ao dia por 10 dias e 250mg de cefuroxima em cápsulas duas vezes ao dia por 10 dias⁴. As avaliações clínica, microbiológica e de segurança foram realizadas na admissão ao estudo, no teste de cura (TOC entre D7 e D14, e no seguimento tardio (LTFU) entre os dias D21 e D35 pós início do tratamento. Os pacientes incluídos na análise de eficácia foram aqueles que apresentaram patógeno identificado na avaliação inicial, ou seja, 589 pacientes. Destes, 173 foram desqualificados na análise LTFU, restando 416 pacientes para avaliação de eficácia. A taxa de resposta clínica no grupo que recebeu cefdinir 1x/d, cefdinir 2x/d e cefuroxima 2x/d foram, respectivamente, 81%, 74% e 80% no TOC, e 93%, 95% e 93%. Durante o estudo, 116 pacientes desenvolveram superinfecção de trato respiratório (32 no grupo de cefdinir 1x/dia, 45 no grupo de cefdinir 2x/dia e 39 no grupo que recebeu cefuroxima. Onze pacientes foram reinfetados após o TOC com novos patógenos diferentes daqueles identificados na admissão do estudo (3 no grupo de cefdinir 1x/d, 6 no grupo de cefdinir 2x/d e 2 no grupo de cefuroxima). Não houve diferença entre os grupos na incidência de eventos adversos ou na taxa de descontinuação devido a eventos adversos.

Sinusite Maxilar Aguda

Dois estudos randomizados, com cegamento do investigador, multicêntricos foram conduzidos (um nos EUA compreendendo 1.229 pacientes e um na Europa compreendendo 569 pacientes) para comparar a segurança e eficácia de cefdinir versus amoxicilina-clavulanato em 1.798 pacientes com sinusite bacteriana aguda adquirida na comunidade.⁵. Pacientes receberam cefdinir cápsula na dose de 600mg/dia por 10 dias (n=585), 300mg 12/12h por 10 dias (n=610) ou amoxicilina-clavulanato cápsula na dose de 500mg 8/8h por 10 dias (n=603). A eficácia clínica foi avaliada no teste de cura (7 a 14 dias após o início do tratamento e no seguimento tardio (3 a 5 semanas após início do tratamento). 80% dos pacientes foram incluídos na análise de resultados. As taxas de resposta clínica foram semelhantes nos três grupos: no seguimento tardio, a taxa de cura no grupo que recebeu cefdinir uma vez ao dia foi de 159/169 (94%), no que recebeu duas vezes ao dia foi de 147/167 (88%), e no que recebeu amoxicilina-clavulanato foi de 186/203 (92%). As taxas de cura microbiológica foram as seguintes:

Taxa de cura microbiológica por patógenos mais frequentes no grupo de cefdinir vs grupo de amoxicilina-clavulanato

Bula_Profissional_Terza (cefdinir)

VERSÃO 00

	Número de curados / número de tratados (%), de acordo com o patógeno			
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Outros estreptococos
Grupo cefdinir (uma ou duas vezes ao dia)	17/19 (89)	21/27 (78)	7/7 (100)	11/11 (100)
Grupo amoxicilina-clavulanato	10/10 (100)	4/7 (57)	6/6 (100)	2/3 (67)

As taxas de resposta clínica nos pacientes com cultura positiva na admissão do estudo estão descritas na tabela abaixo:

Taxas de resposta clínica nos pacientes disponíveis para avaliação no TOC

Time Posttherapy and Patient Characteristic	Response Rate (No. responding/ No. treated [%]) for Group		
	Cefdinir QD	Cefdinir BID	Amoxicillin-Clavulanate
7–14 days			
<i>Haemophilus influenzae</i>	38/42 (90.5)	48/58(83)	71/82(87)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	21/23 (91)	25/28 (89)	23/24 (96)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	49/52 (94)	44/47 (94)	46/48(96)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5/8 (62.5)	2/2 (100)	9/9(100)
Total	190/215 (88)	194/225 (86)	228/256 (89)
3–5 weeks^a			
<i>H. influenzae</i>	31/34 (91)	36/41 (88)	61/66(92)
<i>M. catarrhalis</i>	19/20 (95)	16/20 (80)	21/22 (95.5)
<i>S. pneumoniae</i>	41/45 (91)	38/40 (95)	39/43 (91)
<i>S. pyogenes</i>	5/5 (100)	1/1 (100)	4/5 (80)
Total	159/169 (94)	147/167 (88)	186/203 (92)

BID = duas vezes ao dia; No. = número; QD = uma vez ao dia.

^a Inclui pacientes com cura no teste de resposta que continuaram to satisfy protocol requirements and returned for long-term follow-up.

O estudo concluiu que cefdinir administrado uma ou duas vezes ao dia foi tão eficaz quanto amoxicilina-clavulanato três vezes ao dia no tratamento de sinusite bacteriana aguda adquirida na comunidade. O evento adverso mais frequente foi diarreia, ocorrendo em 20% de cada grupo, e esta foi a principal causa de descontinuação no grupo de cefdinir (no grupo de amoxicilina-clavulanato foi diarreia e náusea). Não houve alterações clínicas relevantes observada em nenhum dos grupos.

Outro estudo randomizado, com cegamento do investigador, multicêntrico (conduzido na Europa) comparou a eficácia e segurança de cefdinir cápsula vs amoxicilina-clavulanato cápsula em 569 pacientes entre 13 e 74 anos com sinusite maxilar aguda⁶. Os pacientes receberam 600mg de cefdinir 1x/dia por 10 dias (n=182), 300mg de cefdinir 2x/dia por 10 dias (n=198) ou 500/125mg de amoxicilina-clavulanato três vezes ao dia por 10 dias (n=182). As avaliações clínica, microbiológica e de segurança foram realizadas em até 48h do início do tratamento, e no teste de cura (TOC), entre os dias D7 e D15 pós início do tratamento. A avaliação de recorrência ou persistência de infecção foi avaliada no seguimento tardio, entre os dias D21 a D25. Dos 567 pacientes que receberam tratamento, 274 pacientes tinham 1 patógeno isolado, e 101 tinham múltiplos patógenos isolados. 23 desses patógenos eram resistentes a cefdinir e 15 deles eram resistentes a amoxicilina-clavulanato (diferença não significativa) somando 375 pacientes. A cura clínica no TOC dentre os pacientes disponíveis para avaliação (295 pacientes) foi 95% no grupo de cefdinir 1x/d, 90% no grupo de cefdinir 2x/dia e 96% no

grupo de amoxicilina-clavulanato. Em relação a população com intenção de se tratar (569 pacientes), a taxa foi de 91% no grupo de cefdinir 1x/d, 86% no grupo de cefdinir 2x/d e 91% no grupo de amoxicilina-clavulanato. Houve superinfecção diagnosticada no TOC em 4 pacientes no grupo de cefdinir 1x/d, e 1 paciente no grupo de amoxicilina-clavulanato. Todas elas eram suscetíveis aos medicamentos em teste (com exceção de *M. catarrhalis*, que não foi testado para cefdinir). Reinfecções foram diagnosticadas no LTFU em dois pacientes no grupo de cefdinir 1x/d e três pacientes no grupo de amoxicilina-clavulanato. A incidência de eventos adversos foi a mesma entre os grupos, embora o grupo que recebeu cefdinir 1x/d tenha tido menos descontinuações devido a eventos adversos que o grupo que recebeu amoxicilina-clavulanato. O evento mais comum em todos os grupos foi diarreia, seguido de cefaleia no grupo de cefdinir. Concluindo, Cefdinir 600 mg 1x/d ou 300 mg 2x/d foi tanto microbiologicamente quanto clinicamente eficaz quanto, ou melhor do que amoxicilina-clavulanato 500/125 mg 3x/d. Em todas as visitas de TOC e LTFU, os pacientes tratados com cefdinir 1x/d e amoxicilina-clavulanato apresentaram taxas de erradicação microbiológica e taxas de cura clínica mais altas do que os pacientes tratados com cefdinir 2x/d. No geral, os resultados indicam que o tratamento com cefdinir 1x/d e 2x/d foi bem tolerado pela maioria dos pacientes.

Otite Média Aguda

Estudo randomizado, multicêntrico, controlado, com cegamento do investigador foi conduzido para avaliar eficácia e segurança de cefdinir suspensão versus amoxicilina/clavulanato suspensão em 752 pacientes pediátricos com Otite Média Aguda (OMA)⁷. Os pacientes receberam 14mg/Kg de cefdinir uma vez ao dia, 7mg/Kg duas vezes ao dia, ou 13,3 mg/Kg de amoxicilina/clavulanato três vezes ao dia. Os grupos foram equilibrados do ponto de vista demográfico; o desfecho primário (cura ou melhora clínica) foi avaliado na visita do teste de cura (entre D11 e D16 pós terapia) e na visita de seguimento prolongado (entre D27 e D42). Do total de pacientes recrutados, 595 foram clinicamente avaliados, principalmente por ausência de compliance, ausência na consulta de teste de cura e ausência de sinais e sintomas clínicos na admissão. A taxa de sucesso clínico no teste de cura foi de 90,8% no grupo que recebeu cefdinir em dose única, 88,7% no que recebeu cefdinir duas vezes ao dia, e 89,9% no grupo que recebeu amoxicilina/clavulanato. Na visita de seguimento prolongado, as taxas foram 94%, 97% e 91%, respectivamente. No geral, as taxas de eventos adversos foram estatisticamente menores em pacientes recebendo cefdinir uma vez ao dia em comparação com os pacientes recebendo amoxicilina-clavulanato, sendo a diarreia o evento adverso mais comumente relatado em todos os grupos. Os outros eventos adversos relatados com mais frequência (presentes em $\geq 2\%$ dos pacientes), infecções do trato respiratório superior (por exemplo, faringite, aumento da tosse e rinite), vômitos, distúrbios do ouvido, erupção cutânea, infecção e náusea foram os mais prevalentes em cada grupo de tratamento. Os autores concluíram que, para pacientes pediátricos com otite média supurativa aguda com efusão, cefdinir suspensão 14 mg/kg uma vez ao dia ou cefdinir 7 mg/kg duas vezes ao dia (dose diária total de 14 mg/kg) é tão eficaz quanto amoxicilina-clavulanato suspensão 13,3 mg/kg três vezes ao dia (total dose diária de 40 mg/kg).

Estudo prospectivo, randomizado, com cegamento do investigador, multicêntrico, conduzido nos Estados Unidos comparou a eficácia, segurança e satisfação dos pais com o uso do medicamento entre cefdinir (suspensão) e amoxicilina-clavulanato (suspensão) em 318 crianças com Otite Média Aguda (OMA) não refratária⁸. Os pacientes receberam cefdinir 14mg/Kg divididos em duas tomadas por dia por 10 dias (n=159) ou 90/6.4 mg/kg de amoxicilina-clavulanato divididos em duas tomadas por 10 dias (n=159). As avaliações de desfecho foram registradas em até 48h da entrada no estudo, e ao final do tratamento (EOT), nos dias D12 a D15. Os pacientes eram avaliados clinicamente (anamnese, exame físico e otoscopia) e os pais ou tutores eram solicitados a responderem um questionário (15-item Otitis Parent Questionnaire), que avaliava sua experiência com o antibiótico prescrito para a criança. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que se mantiveram consistentes no seguimento do protocolo no grupo de cefdinir e aqueles que se mantiveram no grupo de amoxicilina-clavulanato (99% e 93%, respectivamente). No EOT, as taxas de cura clínica em pacientes que receberam cefdinir e os que receberam amoxicilina-clavulanato, respectivamente, foram 82% (129 de 158 pacientes) e 85% (134 de 158 pacientes) na população com intenção de tratar, e 82% (123 de 150 pacientes) e 90% (129 de 143 pacientes) na população do protocolo. A tabela abaixo ilustra os resultados no EOT:

Cura clínica no EOT, segundo idade e tratamento:

Análise da população de acordo com os grupos de idade	Cefdinir	Amoxicilina-Clavulanato	IC 95%	Valor de p
População por protocolo (PP)				
6-24 meses	74% (42/57)	91% (41/45)	-32.8.-2.0	0.039

>24 meses	87% (81/93)	90% (88/98)	-12.4, 7.0	0.652
Todos os pacientes*	82% (123/150)	90% (129/143)	-16.4, 0.0	0.045
População com intenção de tratar (ITT)				
6–24 meses	75% (45/60)	83% (43/52)	-23.8, 8.4	0.363
>24 meses	86% (84/98)	86% (91/106)	-10.3, 10.0	>0.999
Todos os pacientes*	82% (129/158)	85% (134/158)	-11.7, 5.4	0.547

IC = intervalo de confiança;

*Dois pacientes no grupo de cefdinir e 10 pacientes no grupo de amoxicilina-clavulanato tiveram resposta indeterminada. Esses pacientes foram classificados como falência terapêutica na análise da população ITT e foram excluídos na análise da população por protocolo.

Diarreia ou fezes amolecidas foi mais frequente no grupo que recebeu amoxicilina-clavulanato que naquele de cefdinir (28% e 18%, respectivamente). Os eventos adversos mais comuns que requeriram tratamento foram diarreia, infecção de trato respiratório, rash associado a fralda e vômitos. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados em intensidade e se resolveram rapidamente sem necessidade de tratamento adicional. O relatório de opinião dos pais/tutores sugeriu que cefdinir era mais fácil para se administrar e mais palatável; além disso, causava menos diarreia que amoxicilina-clavulanato. O estudo concluiu que tanto cefdinir quanto amoxicilina-clavulanato são eficazes para o tratamento de OMA não refratária quando há avaliação da população com intenção de tratar. Porém, na avaliação da população do protocolo, cefdinir foi menos eficaz que amoxicilina-clavulanato, em consequência da performance no subgrupo de menores de 2 anos de idade e naqueles com OMA recorrente.

Faringite/Tonsilite

Estudo randomizado, multicêntrico, controlado, com cegamento do investigador foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de cefdinir cápsula versus penicilina V cápsula no tratamento de faringite estreptocócica em 558 pacientes entre 13 e 76 anos⁹. 278 pacientes receberam cefdinir 300mg duas vezes ao dia por 5 dias (seguidos de mais 5 dias de placebo), e 280 pacientes receberam penicilina V quatro vezes ao dia por 10 dias. A cura clínica avaliada ao final do tratamento ou teste de cura (5 a 10 dias após o mesmo) foi o desfecho primário; a cura microbiológica avaliada no teste de cura foi um dos desfechos secundários. Dos 558 pacientes recrutados, 484 tinham cultura positiva para *Streptococcus pyogenes* na admissão de fato continuaram no estudo. Todos os isolados eram sensíveis para cefdinir e para penicilina V. A cura clínica e microbiológica avaliada no teste de cura está na tabela abaixo:

Medicamento	Número (%) de pacientes			
	Recrutados	Disponíveis no teste de cura	Com erradicação de <i>S. pyogenes</i>	Com cura clínica
Cefdinir	278	218	193 (88,5%)	194 (89%)
Penicilina V	280	214	176 (82,2%)	181 (84,6%)

A diferença nas taxas de erradicação clínica e microbiológica mostram equivalência entre os dois tratamentos. Nos dois grupos, o tempo médio de melhora dos sintomas (segundo os questionários atribuídos aos pacientes) foi de três dias. Na avaliação na visita de seguimento em longo prazo (15 a 21 dias após o final do tratamento, 166 pacientes no grupo de cefdinir e 157 pacientes no grupo da penicilina, que já tinham erradicação microbiológica no teste de cura, estavam disponíveis para avaliação. Destes, 93,9% dos pacientes que receberam cefdinir e 96,8% dos que receberam penicilina ainda tinham culturas negativas para *S. pyogenes*. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, com taxas de reações adversas de 18,3% em pacientes recebendo cefdinir e 15,0% em pacientes recebendo penicilina V. A reação adversa mais comum em ambos os grupos foi diarreia. Outras reações adversas relativamente comuns foram náusea, dor de cabeça, dor abdominal, dispepsia e monilíase vaginal. A monitorização dos dados laboratoriais indicou uma tendência para contagens de leucócitos periféricos mais baixas e neutrofilia em ambos os grupos de tratamento, consistente com a resolução da infecção. A elevação transitória das enzimas hepáticas foi observada após a terapia em ambos os grupos, e não teve significado clínico.

Estudo randomizado, multicêntrico, controlado, com cegamento do investigador foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de cefdinir versus penicilina V no tratamento de faringite estreptocócica em 792 pacientes pediátricos¹⁰. Os pacientes receberam 14mg/Kg de cefdinir (suspensão) uma vez ao dia por 10 dias (n=264), ou 7mg/Kg de cefdinir suspensão

duas vezes ao dia por 10 dias (n=264) ou 10mg/Kg de penicilina V (suspensão) uma vez ao dia por 10 dias (n=264). Os grupos eram equilibrados do ponto de vista demográfico e clínico. Avaliações clínicas, microbiológicas e de segurança foram feitas na admissão, entre os dias 3 e 5 do tratamento, entre os dias 4 e 9 e/ou 6 e 14 após o tratamento, e uma vez entre os dias 17 e 24 após o tratamento. Dos 792 pacientes recrutados, 682 foram microbiologicamente acessíveis – não foram avaliados aqueles não comprometidos a quantidade de doses pré estabelecidas, ou que faltaram as visitas agendadas ou que tiveram cultura de orofaringe negativa na avaliação inicial. A erradicação microbiológica e a cura clínica estão resumidas na tabela abaixo:

Taxa de eficácia na visita de teste de cura

Taxa	Cefdinir 1 vez ao dia	Cefdinir duas vezes ao dia	Penicilina	p
Erradicação microbiológica (%)	215/228 (94,3)	214/227 (94,3)	159/227 (70)	P<0,001
Cura clínica (%)	222/228 (97,4)	218/227 (96)	196/227 (86,3)	P=0,001

A cura clínica e erradicação microbiológica foram significativamente maiores nos grupos que receberam cefdinir que naquele que recebeu penicilina. As taxas de eficácia clínica e microbiológica na visita de seguimento prolongado estão resumidas na tabela abaixo:

Erradicação microbiológica e cura clínica na visita de seguimento prolongado, dentre os pacientes com cura microbiológica no teste de cura:

Taxa	Cefdinir uma vez ao dia	Cefdinir duas vezes ao dia	Penicilina V
Erradicação microbiológica	179/192 (93,2)	167/191 (87,4)	118/134 (88,1)
Cura clínica	187/196 (95,4)	179/193 (92,7)	139/150 (92,7)

As taxas de reações adversas foram comparáveis nos 3 braços de tratamento. A reação adversa mais frequente em todos os 3 grupos foi diarreia, que geralmente foi leve; nenhum paciente descontinuou o tratamento por causa da diarreia. Os testes de laboratório mostraram contagens periféricas de leucócitos e neutrófilos diminuindo para o normal em todos os grupos de tratamento, consistente com a resolução da infecção. Um paciente recebendo cefdinir duas vezes ao dia e 2 pacientes recebendo penicilina apresentaram elevações transitórias nos níveis de AST e ALT. Tanto cefdinir quanto penicilina V foram bem tolerados e não houve diferença na incidência de eventos adversos entre os grupos.

Infecções agudas não complicadas de pele

Estudo randomizado, multicêntrico, controlado, com cegamento do investigador foi conduzido para comparar a eficácia e segurança de cefdinir suspensão versus cefalexina suspensão no tratamento de infecções agudas não complicadas de pele (impetigo, dermatite infectada, infecção em ferida e celulite)¹¹. Foram recrutadas 394 crianças entre 6 meses e 13 anos, que receberam 7mg/Kg de cefdinir duas vezes ao dia por 10 dias ou 10mg/Kg de cefalexina quatro vezes ao dia. Os grupos eram semelhantes do ponto de vista demográfico e clínico. As avaliações clínicas e microbiológicas foram realizadas entre 7 e 14 dias após o término do tratamento (teste de cura), e o seguimento de longo prazo foi feito entre os dias 21 e 35 após o mesmo. Um total de 231 pacientes foram incluídos, sendo que as causas mais comuns para exclusão foram resistência do patógeno a um dos medicamentos, ausência de patógeno isolado na admissão e ausência de uso correto do medicamento. Não houve diferença estatisticamente significativa na cura microbiológica entre os grupos, sendo 164/165 (99,4%) no grupo de cefdinir e 152/156 (97,4% no grupo de cefalexina (p=0,135). Em relação a cura clínica, as taxas foram de 116/118 (98,3% no grupo de cefdinir) e 106/113 (93,8% no grupo de cefalexina (p=0,056). No seguimento de longo prazo a taxa de recorrência de infecção foi de 1,9% no grupo de cefdinir e de 4,1% no grupo de cefalexina. O estudo concluiu que cefdinir e cefalexina nas doses e posologias testadas foram semelhantes em relação a cura clínica e microbiológica de infecções agudas de pele não complicadas.

Estudo prospectivo, paralelo, randomizado, multicêntrico e com cegamento do investigador foi conduzido nos Estados Unidos com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de cefdinir cápsulas e cefalexina cápsulas no tratamento de infecções de pele e tecidos moles não complicadas¹². Os pacientes receberam cefdinir 300mg via oral 2x/dia por 10 dias (n=191) ou 250mg de cefalexina 4x/dia por 10 dias (n=200). Abscessos (26%), infecção em ferida (2%) e celulite (21%) contabilizaram a maioria das infecções, sem diferença estatisticamente significativa de incidência entre os grupos. Avaliação clínica, microbiológica e de segurança foi realizada em até 48h de entrada no estudo, ao final do tratamento (EOT, ou seja, D12 a D14) e no teste de cura (TOC, ou seja, D17 a D24). A amostra de tecido para avaliação microbiológica foi coletada na avaliação inicial e no teste de cura (ou caso houvesse indicação clínica). Além disso, os pacientes completaram questionários relacionados ao uso dos medicamentos, em termos de fidelidade ao protocolo, sintomas e satisfação com o medicamento.

A população clinicamente avaliável para análise de eficácia excluiu 47 pacientes (23 devido ao descumprimento do regime de tratamento designado, 14 por receber medicamentos proibidos durante a participação no estudo, 12 por não retornar para a visita de TOC, 6 por não atender aos critérios de admissão, 5 por ter comorbidade confundidora e 4 por terem tido uma

visita de TOC fora de hora). Além das razões citadas para os pacientes serem clinicamente inavaliáveis, 15 e 18 pacientes nos grupos cefdinir e cefalexina, respectivamente, foram excluídos das análises clínicas e bacteriologicamente avaliáveis por causa de uma cultura negativa na linha de base. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as respostas clínicas dos grupos. Na visita de teste de cura, a taxa de cura clínica para ambos os grupos de tratamento foi de 89% entre a população clinicamente avaliável (151 de 170 pacientes que receberam cefdinir e 154 de 174 pacientes que receberam cefalexina) e 88% entre a população clínica e microbiologicamente disponível (136 de 155 pacientes que receberam cefdinir e 137 de 156 pacientes que receberam cefalexina). Na população com intenção de se tratar, a taxa de cura clínica foi de 83% para os pacientes tratados com cefdinir (158 de 191 pacientes) e 82% para os pacientes tratados com cefalexina (163 de 200 pacientes). As taxas de erradicação por patógeno, avaliadas no TOC, podem ser vistas na tabela abaixo:

Taxas de erradicação microbiológicas dentre os pacientes clínica e microbiologicamente avaliáveis

Patógeno isolado	Cefdinir 300mg 2x/d	Cefalexina 250mg 4x/d	Valor de p
Taxa geral de erradicação (todos os patógenos)	184/213 (86%)	190/217 (88%)	0.775
Taxa de erradicação de patógenos de pele	102/117 (87%)	92/106 (87%)	> 0.999
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a meticilina	37/40 (93%)	28/32 (88%)	= 0.692
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	34/38 (89%)	36/41 (88%)	> 0.999
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2/2 (100%)	3/4 (75%)	> 0.999
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4/4 (100%)	5/5 (100%)	Não avaliado
<i>Streptococcus uberis</i>	1/1 (100%)	1/1 (100%)	Não avaliado
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0/0	1/1 (100%)	Não avaliado
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1/1 (100%)	1/1 (100%)	Não avaliado
<i>Pasteurella multocida</i>	1/1 (100%)	0/0	Não avaliado

Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento foram diarreia, náusea e corrimento vaginal. A maioria deles foram leves ou moderados e se resolveram rapidamente sem intervenções. O estudo concluiu que cefdinir é comparável a cefalexina no tratamento de infecções de pele e tecidos moles não complicadas, e que pelos pacientes foi melhor avaliado para tratar a infecção, muito pela conveniência posológica.

Referências:

- Drehobl M, Bianchi P, Keyserling CH, Tack KJ, Griffin TJ. Comparison of cefdinir and cefaclor in treatment of community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Jul;41(7):1579-83. doi: 10.1128/AAC.41.7.1579. PMID: 9210689; PMCID: PMC163963.
- Protocol 983-26. Comparison of cefdinir and amoxicillin-clavulanate in treatment of community-acquired bacterial pneumonia. U.S. FDA Medical and Statistical Review for Omnicef®. Application No. 50-739 and 50-749. 1997
- Fogarty CM, Bettis RB, Griffin TJ, Keyserling CH, Nemeth MA, Tack KJ. Comparison of a 5 day regimen of cefdinir with a 10 day regimen of cefprozil for treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(6):851-858
- Van Herwaarden CL, Langan CE, Siemon G, Rudolph C, Keyserling CH, Nemeth MA, Tack KJ. International study comparing cefdinir and cefuroxime axetil in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Infect Dis.* 2000;4:26-33.
- Gwaltney JM Jr, Savolainen S, Rivas P, Schenk P, Scheld WM, Sydnor A, Keyserling C, Leigh A, Tack KJ. Comparative effectiveness and safety of cefdinir and amoxicillin-clavulanate in treatment of acute community-acquired bacterial sinusitis. Cefdinir Sinusitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1517-1520.
- Steurer M, Schenk P. Efficacy and safety of cefdinir in the treatment of maxillary sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257:140-148
- Adler M, McDonald PJ, Trostmann U, Keyserling C, Tack K. Cefdinir versus amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of suppurative acute otitis media in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:214-219
- Block SL, Schmier JK, Notario GF, Akinlade BK, Busman TA, Mackinnon GE 3rd, Halpern MT, Nilius AM. Efficacy, tolerability, and parent reported outcomes for cefdinir vs. high-dose amoxicillin-clavulanate oral suspension for acute otitis media in young children. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1839-1847
- Tack KJ, Henry DC, Gooch WM, Brink DN, Keyserling CH. Five-day cefdinir treatment for streptococcal pharyngitis. Cefdinir Pharyngitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998a;42:1073-1075

10. Nemeth MA, Gooch WM 3rd, Hedrick J, Slosberg E, Keyserling CH, Tack KJ. Comparison of cefdinir and penicillin for the treatment of pediatric streptococcal pharyngitis. Clin Ther. 1999b;21:1525-1532.
11. Tack KJ, Keyserling CH, McCarty J, Hedrick JA. Study of use of cefdinir versus cephalexin for treatment of skin infections in pediatric patients. The Cefdinir Pediatric Skin Infection Study Group. Antimicrob Agents Chemother. 1997b;41:739-742.
12. Giordano PA, Elston D, Akinlade BK, Weber K, Notario GF, Busman TA, Cifaldi M, Nilius AM. Cefdinir vs. cephalexin for mild to moderate uncomplicated skin and skin structure infections in adolescents and adults. Curr Med Res Opin. 2006;22:2419-2428

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Código ATC J01DD15; antimicrobiano betalactâmico cefalosporínico de terceira geração.

Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

Absorção

Biodisponibilidade oral: Concentrações plasmáticas máximas de cefdinir ocorrem 2 a 4 horas após ingestão da cápsula ou suspensão. Essas concentrações aumentam com a dose, mas este aumento é menor que a proporção de aumento de 300mg (7mg/Kg) para 600mg (14mg/Kg). Após a administração da suspensão em adultos saudáveis, a biodisponibilidade de cefdinir é 120% quando comparada com as cápsulas. A biodisponibilidade absoluta da suspensão de cefdinir é de 25%.

Efeito do alimento: A C_{max} e a ASC de cefdinir cápsulas estão reduzidos em 16% e em 10%, respectivamente, quando administrados com uma refeição com alto teor de gordura. Em adultos que recebem suspensão de 250mg/5mL com refeição com alto teor de gordura, o C_{max} e a ASC de cefdinir são reduzidos em 44% e em 33%, respectivamente. Cefdinir suspensão oral de 250mg/5mL é bioequivalente aquela de 125mg/5mL em adultos saudáveis em condições de jejum. A magnitude dessas reduções provavelmente não é clinicamente significativa porque os estudos de segurança e eficácia da suspensão oral em pacientes pediátricos foram conduzidos sem considerar a ingestão de alimentos.

Cefdinir suspensão: as concentrações plasmáticas e parâmetros farmacocinéticos após administração de dose oral única de 7 e de 14mg/Kg de cefdinir para pacientes pediátricos (de 6 meses a 12 anos) estão apresentadas na tabela a seguir:

Média (+- SD) plasmática de valores farmacocinéticos de Cefdinir após administração da suspensão para público pediátrico			
Dose	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC (µG.hr/ml)
7 mg/kg	2.30	2.2	8.31
	(0.65)	(0.6)	(2.50)
14 mg/kg	3.86	1.8	13.4
	(0.62)	(0.4)	(2.64)

Doses múltiplas: cefdinir não se acumula no plasma após uma ou duas administrações diárias a indivíduos com função renal normal.

Distribuição:

O volume médio de distribuição (V_d_{área}) de cefdinir em indivíduos adultos é 0,35 L/Kg (±0,29); em indivíduos pediátricos (entre 6 meses e 12 anos), o V_d_{área} é 0,67 L/Kg (±0,38). Cefdinir é 60 a 70% ligado a proteínas plasmáticas em adultos e crianças, e isso independe da concentração.

Tecido cutâneo: em indivíduos adultos, a mediana (intervalo de confiança) das concentrações de fluido de cefdinir foram de 0,65 (0,33-1,1) e 1,1 (0,49-1,9) µg/mL 4 a 5 horas após a administração de doses de 300mg e 600mg respectivamente. A média (desvio padrão) dos valores de C_{max} e ASC (0-∞) foram 48% (±13) e 91% (±18) dos valores plasmáticos correspondentes.

Tecido tonsilar: em pacientes adultos submetidos a tonsilectomia eletiva, a mediana das concentrações de cefdinir no tecido tonsilar 4 horas após a administração de dose única de 300mg e 600mg foi de 0,25 (0,22-0,46) e 0,36 (0,22-0,80) µg/g. As concentrações médias no tecido tonsilar foram de 24% (±8) das concentrações plasmáticas correspondentes.

Tecido dos seios da face: em pacientes adultos submetidos a cirurgia eletiva em seios maxilar e etmoidal, as medianas respectivas de concentração no tecido sinusal 4 horas após a administração de dose única de 300mg ou 600mg foram <0,12 (<0,12-0,46) e 0,21 (<0,12-2,0) µg/g. As concentrações médias no tecido sinusal foram 16% (±20) das concentrações plasmáticas correspondentes.

Tecido pulmonar: em pacientes adultos submetidos a broncoscopia, a mediana das concentrações de cefdinir em mucosa brônquica 4 horas após administração de dose única de 300mg ou 600mg foi de 0,78 (<0,06-1,33) e 1,14 (<0,06-1,92) µg/mL, e foram 31% (±18) das concentrações plasmáticas correspondentes. As medianas das respectivas concentrações no

fluido de revestimento epitelial foram de 0,29 (<0,3-4,73) e 0,49 (<0,3-0,59) µg/mL, e foram 35% (±83) das concentrações plasmáticas correspondentes.

Fluido do ouvido médio: em 14 pacientes pediátricos com otite média aguda bacteriana, a mediana das concentrações de cefdinir no fluido do ouvido médio 3 horas após administração de 7 e 14 mg/Kg foram 0,21 (<0,09-0,94) e 0,72 (0,14-1,42) µg/mL. A média das concentrações no fluido do ouvido médio foram 15% (±15) das concentrações plasmáticas correspondentes.

Líquido cérebro-raquidiano: dados da penetração de cefdinir no líquido cefalo-raquidiano não estão disponíveis.

Metabolismo e Excreção:

O cefdinir não é significativamente metabolizado. A atividade é principalmente devido ao fármaco original. O cefdinir é eliminado principalmente por via renal, com meia vida ($t_{1/2}$) média de 1,7 (±0,6) horas. Em indivíduos saudáveis com função renal normal, o clearance renal é 2,0 (±1,0) mL/min/Kg, e o clearance oral aparente é de 11,6 (±6,0) e 15,5 (±5,4) mL/min/kg após doses de 300 e 600 mg, respectivamente. A porcentagem média da dose recuperada e não modificada na urina após administração de 300mg e 600mg é de 18,4% (±6,4) e 11,6% (±4,6), respectivamente. O clearance de cefdinir é reduzido em pacientes com disfunção renal (ver **Populações especiais: Pacientes com Insuficiência Renal**).

Como a excreção renal é o principal meio de eliminação do fármaco, a dose deve ser ajustada em pacientes com comprometimento renal ou que estão em hemodiálise (ver **Posologia e Administração**).

Populações especiais:

Pacientes com Insuficiência Renal: a farmacocinética de cefdinir foi investigada em 21 indivíduos adultos com diferentes graus de insuficiência renal. A diminuição na taxa de eliminação de cefdinir, clearance oral aparente e clearance renal foram proporcionais a redução no clearance de creatinina (CL_{Cr}). Assim, as concentrações plasmáticas de cefdinir foram maiores e mais duradouras em indivíduos com disfunção renal que naqueles com função renal normal. Em indivíduos com CL_{Cr} entre 30 e 60 mL/min, o C_{max} e o $t_{1/2}$ aumentou em aproximadamente 2 vezes e a ASC em aproximadamente 3 vezes. Em indivíduos com $CL_{Cr} < 30$ mL/min, o C_{max} aumentou em 2 vezes, o $t_{1/2}$ em aproximadamente 5 vezes e a ASC em aproximadamente 6 vezes. O ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave ($CL_{Cr} < 30$ mL/min; ver **Posologia e Administração**).

Hemodiálise: a farmacocinética de cefdinir foi estudada em 8 indivíduos submetidos a hemodiálise. Diálise (4 horas de duração) removeu 63% do cefdinir do corpo e reduziu a meia vida de 16 (±3,5) para 3,2 (±1,2) horas. O ajuste de dose é recomendado nesta população (ver **Posologia e Administração**).

Doença hepática: como o cefdinir é eliminado predominantemente por via renal, e não é metabolizado, estudos em pacientes com insuficiência hepática não foram conduzidos. Não se espera que seja necessário ajuste de dose nessa população.

Pacientes idosos: o impacto da idade na farmacocinética de cefdinir após dose de 300mg foi avaliado em 32 pacientes entre 19 e 91 anos de idade. A exposição sistêmica de cefdinir esteve aumentada nos pacientes idosos (n=16), C_{max} em 44% e ASC em 86%. Este aumento foi consequência da redução do clearance de cefdinir. O volume de distribuição aparentemente também foi reduzido, não havendo alterações na meia vida (idosos: $2,2 \pm 0,6$ horas vs jovens: $1,8 \pm 0,4$ horas). Como o clearance de cefdinir é relacionado a alterações na função renal mais do que a idade, paciente idosos não requerem ajuste de dose a não ser que tenham insuficiência renal grave ($CL_{Cr} < 30$ mL/min, ver **Pacientes com Insuficiência Renal**, acima). **Gênero e raça:** os resultados de metanálise de farmacocinética clínica (n=217) indicaram ausência de impacto de gênero ou raça na farmacocinética de cefdinir.

Microbiologia

Mecanismo de ação

Como outras cefalosporinas, a atividade bactericida de cefdinir resulta da inibição da síntese da parede celular bacteriana. Cefdinir é estável na presença de algumas, mas não de todas, enzimas beta-lactamases. Em consequência, muitos organismos resistentes a penicilinas e a algumas cefalosporinas são suscetíveis a cefdinir.

Mecanismo de resistência

Resistência a cefdinir ocorre através da hidrólise por betalactamases, alterações nas proteínas ligadoras de penicilinas, e diminuição na permeabilidade. Cefdinir é inativo contra espécies de *Pseudomonas* spp e *Enterobacter* spp, *Enterococcus* spp, estreptococos resistentes a penicilina, e estafilococos resistentes a meticilina. *H. influenzae* não produtores de betalactamase mas resistentes a ampicilina são tipicamente não suscetíveis a cefdinir.

Atividade antimicrobiana

Cefdinir demonstrou ser ativo contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos, tanto in vitro quanto em infecções clínicas, conforme descrito em INDICAÇÕES.

• Aeróbios Gram-positivos:

Staphylococcus aureus (apenas cepas suscetíveis à meticilina)

Streptococcus pneumoniae (apenas cepas suscetíveis a penicilina)

Streptococcus pyogenes

Aeróbios Gram-negativos:

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis

Os dados in vitro a seguir estão disponíveis, porém seu significado clínico é desconhecido.

Cefdinir exibe concentrações inibitórias mínimas (CIMs) in vitro de 1 µg/mL ou menos contra (≥90%) cepas dos seguintes microrganismos; porém a segurança e eficácia de cefdinir no tratamento de infecções clínicas por esses microrganismos não foram estabelecidos em estudos clínicos bem controlados e adequados.

• Aeróbios Gram-positivos:

Staphylococcus epidermidis (apenas cepas suscetíveis a meticilina)
Streptococcus agalactiae
Estreptococos do grupo viridans

NOTA. Cefdinir é inativo contra espécies de enterococos e estafilococos resistentes a meticilina.

• Aeróbios Gram-negativos

Citrobacter diversus
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

Métodos de teste de suscetibilidade

Os testes de suscetibilidade devem ser realizados utilizando métodos laboratoriais padronizados, tais como aqueles descritos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). O CLSI e o Comitê Europeu para Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) fornecem critérios interpretativos para estes métodos. Para obter informações específicas sobre os critérios interpretativos do teste de suscetibilidade, métodos de teste associados e padrões de controle de qualidade, por favor acessar: <https://clsi.org/standards/products/free-resources/access-our-free-resources/>; https://www.eucast.org/clinical_breakpoints

Os valores limite de suscetibilidade do CLSI e do FDA com base na microdiluição em caldo ou método de difusão em disco se encontram na tabela abaixo:

Critérios para interpretação dos testes de suscetibilidade de cefdinir contra as bactérias

Organismo	Concentração inibitória mínima (CIM) na Microdiluição em caldo (µg/mL)			Diâmetro da zona de difusão do disco de antimicrobiano (mm)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente	Suscetível	Intermediário	Resistente
<i>S. pneumoniae</i> ^a	≤0.5	1	≥2	=	=	=
<i>H. influenzae</i> ^a	≤1	=	=	≥20	=	=
<i>H. parainfluenzae</i> ^a	≤1	=	=	≥20	=	=
<i>S. aureus</i> ^b	≤1.0	=	≥4.0	=	=	=
<i>Streptococcus spp.</i> Do grupo beta hemolítico ^c	≤0.12	=	=	≥24	=	=
<i>Enterobacteriaceae</i> ^a	≤1	2	≥4.0	≥20	17-19	≤16
Critérios interpretativos do FDA						
<i>S. pneumoniae</i>	≤0.5	1	≥2	=	=	=
<i>H. influenzae</i>	≤1	=	=	≥20	=	=
<i>H. parainfluenzae</i>	≤1	=	=	≥20	=	=
<i>Streptococcus spp.</i> do grupo beta hemolítico	≤1	2	≥4.0	≥20	17-19	≤16
<i>M. catarrhalis</i>	≤1	2	≥4.0	≥20	17-19	≤16

FDA = United States Food and Drug Administration.

^a Extraído de CLSI M100-ED30:2020, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30ª Edição

^b Extraído de CLSI M100-S16:2006, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sem valores disponíveis no CLSI M100-ED30:2020.

^c CLSI não estabeleceu ponto de corte para cefdinir para essas bactérias; entretanto, eles indicaram que a suscetibilidade dos estreptococos do grupo A beta hemolíticos à penicilina poderia ser um substituto para a suscetibilidade ao cefdinir

Bula_Profissional_Terza (cefdinir)

VERSÃO 00

(CLSI M100-ED30:2020).

^d Critério interpretativo de sensibilidade ao cefdinir pelo FDA. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/developmentresources/cefdinir-oral-products>. Último acesso em 23 de fevereiro de 2021. Valores do CLSI para *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, e *H. parainfluenzae* para cefdinir são reconhecidos pelo FDA.

Dados de segurança pré-clínica

Em um estudo de Mine et al. (1988)¹³, os efeitos protetores do cefdinir foram avaliados em camundongos ICR inoculados com *S. aureus*, *K. pneumoniae* ou *P. mirabilis* via injeção intraperitoneal. Para o tratamento da infecção por *E. coli*, a administração subcutânea foi mais eficaz do que a administração oral. Reduções significativas na carga bacteriana foram relatadas contra *S. aureus* e *S. pyogenes* após administração oral de doses de 20 mg/kg (*S. aureus*) ou 5 mg/kg (*S. pyogenes*) duas vezes ao dia (BID) por 3 dias em coelhos brancos japoneses que haviam sido inoculados com infecção através de um tubo traqueobrônquico. Em um ensaio separado, cefdinir (20 mg/kg BID, oral, por 2 ou 3 dias) reduziu significativamente a carga bacteriana nos rins e na urina em coelhos inoculados com *S. aureus* resistente à metilicina, *E. faecalis* ou *E. coli* através de injeções intrauretrais.

Em um estudo de Miyazaki et al. (2001)¹⁴, a diminuição da carga bacteriana nos pulmões de camundongos ICR 24 foi significativa contra *H. influenzae* positivo para beta lactamase após 1 dia de tratamento com cefdinir e contra *H. influenzae* negativo para β -lactamase após 3 dias de tratamento com cefdinir 20 mg/kg três vezes ao dia (TID). A broncopneumonia induzida experimentalmente foi causada por isolados clínicos de *H. influenzae*, e cefdinir foi administrado 48 horas após a infecção.

Toxicidade aguda

A toxicidade aguda de cefdinir é baixa, com valores publicados de dose letal mediana (LD50) oral de dose única maiores que 5.600mg/Kg de peso em camundongos e ratos e maior que 1.000mg/Kg de peso em cães.

Toxicidade em doses repetidas

A toxicidade de cefdinir foi avaliada em um estudo de 13 semanas sobre toxicidade oral em ratos Sprague-Dawley¹⁵. Neste estudo, ratos receberam cefdinir através de gavagem oral (com 0,5% de solução de metilcelulose como veículo) a 100, 320 ou 1.000mg/Kg de peso corpóreo por dia por 13 semanas (12 animais / sexo / grupo). Os parâmetros avaliados incluíram mortalidade, sinais clínicos, peso corpóreo e consumo de alimentos, oftalmologia, urinálise e hematologia, bioquímica, patologia macro e microscópica (avaliadas ao final do estudo). Não houve mortalidade relacionada ao cefdinir, nem mesmo efeitos em peso corpóreo, consumo de alimento, oftalmologia, bioquímica ou histopatologia.

Os parâmetros avaliados nos estudos de toxicidade com doses repetidas em ratos e cães incluíram mortalidade, sinais clínicos, peso corpóreo, consumo de comida, hematologia, bioquímica, urinálise, oftalmologia. A toxicidade do cefdinir foi avaliada em um estudo de toxicidade oral de 13 semanas em cães Beagle (Tanimoto et al., 1989). Neste estudo, os cães receberam cefdinir por via oral (cápsulas de gelatina) a 0 (cápsulas vazias), 100, 320 ou 1.000 mg/kg de peso corporal/dia durante 13 semanas (4 animais/sexo/grupo). Os parâmetros avaliados incluíram mortalidade, sinais clínicos, peso corporal, consumo de alimentos, exame de urina e oftalmologia, eletrocardiograma, hematologia, bioquímica, pesos dos órgãos e patologia macro e microscópica (avaliados no final do período de dosagem). Não houve efeitos relacionados ao cefdinir na oftalmologia, pressão arterial, eletrocardiografia, hematologia ou peso dos órgãos. Os achados clínicos consistiram em fezes marrom-avermelhadas, salivação e vômitos que foram observados em todos os grupos de dosagem, e o número de casos e a frequência de ocorrência aumentaram com a dosagem; tais achados também foram observados no estudo de 26 semanas com estes animais. Embora os níveis de efeito adverso não observados (NOAELs) não tenham sido relatados, cefdinir foi tolerado nas duas espécies de animais e eventos adversos mínimos foram observados após administração de até 1.000mg/Kg de peso corpóreo por dia por 26 semanas em ratos e até 800mg/Kg de peso corpóreo por dia por 26 semanas em cães.

Carcinogenicidade

De acordo com ICH guideline S1A¹⁶, “Produtos farmacêuticos administrados de maneira não frequente ou por curta duração de exposição não requerem estudos de carcinogenicidade a não ser que haja uma razão para a preocupação.”. Cefdinir deve ser usado por curta duração e apenas se necessário no tratamento de infecções respiratórias e cutâneas causadas por cepas de *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *M. Catarrhalis*. Além disso, cefdinir não é genotóxico e nenhuma lesão pré-neoplásica foi observada em ratos e cães com a administração oral de cefdinir por 26 semanas. Assim, os dados pré-clínicos disponíveis não sugerem preocupação quanto a carcinogenicidade.

Genotoxicidade

Nenhum efeito mutagênico foi visto nos ensaios de mutação reversa bacteriana ou no ensaio com hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase em células pulmonares de camundongos chineses. Nenhum efeito clastogênico foi observado in vitro na estrutura cromossômica destas células pulmonares destes camundongos ou in vivo no ensaio em micronúcleo na medula óssea de ratos¹⁷.

Toxicidade reprodutiva

Em uma série de estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, cefdinir não teve efeitos adversos na fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial quando administrado uma dose de até 1.000 mg/kg de peso corporal/dia em ratos, nenhuma toxicidade embriofetal quando administrado a dose de até 1.000 mg/kg de peso corporal/dia em ratos e 10mg/kg de peso corporal/dia em coelhos, respectivamente, e nenhum efeito adverso no desenvolvimento peri e pós-natal quando administrado em níveis de dose de até 320mg/kg de peso corporal/dia em ratos. Estes foram os níveis de dose mais elevados avaliados em cada estudo. Exceto pela aparência alterada das fezes, o cefdinir não teve efeitos adversos em doses de até 1.000mg/kg de peso corporal/dia, o nível de dose mais alto avaliado, em um estudo de toxicidade de dose repetida de 5 semanas em ratos juvenis ou em um estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas estudo em cães juvenis^{17,18}. Os efeitos do cefdinir na pré-gravidez e gravidez foram avaliados em ratas¹⁸. Neste estudo, cefdinir foi administrado por via oral (presumivelmente por gavagem, com base na natureza do veículo) a ratos (22/sexo/grupo; cepa não relatada) em níveis de dose de 0 (veículo: água destilada para injeção), 100, 320 ou 1.000mg/kg de peso corporal/dia de 6 a 9 semanas antes do acasalamento, durante o período de acasalamento de 2 semanas e até o dia anterior à necropsia. Os machos foram sacrificados ao final do período de acasalamento. As fêmeas foram sacrificadas no 20º dia de gestação para confirmar se a gestação havia sido estabelecida e o número de corpúsculos gestacionais, implantação, fetos viáveis e fetos mortos absorvidos foram determinados. Aproximadamente metade dos filhotes foi fixada para exame de órgãos internos e a outra metade foi fixada para exame esquelético. Nos animais progenitores fêmeas, os sinais clínicos incluíram fezes avermelhadas em machos de dose média (320mg/kg peso corporal/dia) e em fêmeas de dose média e alta (320 e 1000mg/kg/dia), mole transitório fezes em até metade das mulheres em todos os grupos de dose e fezes aquosas em algumas mulheres com altas doses. Não houve alterações no peso corporal ou no consumo alimentar, nem achados adversos nos ciclos sexuais das fêmeas. Os achados macroscópicos em machos sacrificados ao final do período de acasalamento mostraram distensão do ceco e acúmulo de fezes avermelhadas a 320mg/kg/dia e 1000mg/kg/dia. Cefdinir não teve efeito sobre o número de dias necessários para o acasalamento, índice de cópula ou índice de fertilidade, e não houve diferenças significativas nos pesos dos ovários, peso da placenta, número de corpos lúteos, implantações, perda pré e pós-implantação, não implantados. óvulos, fetos mortos, fetos viáveis, razão sexual fetal, peso corporal fetal, anormalidades viscerais ou anomalias esqueléticas entre os grupos de controle e tratamento. Em resumo, a administração oral de cefdinir em até 1.000mg/kg de peso corporal/dia foi bem tolerada neste estudo. Um NOAEL não foi relatado para este estudo, mas nenhum efeito adverso foi observado na fertilidade ou no desenvolvimento embrionário inicial em qualquer nível de dose.

13. Referências: Mine, Yasuhiro, et al. "In vitro antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin." *The Journal of Antibiotics* 41.12 (1988): 1873-1887.

14. Miyazaki et al. Efficacy of azythromycin, clarithromycin, and β -lactam agents against experimentally induced bronchopneumonia caused by *Haemophilus influenzae* in mice. *Journal of Antimicrobial Therapy*. 2001; 48: 425-430

15. Tanimoto J, Ieoka K, Hirako Y, Hashimoto M, Imizu I, Noguchi H, et al. [Toxicity study of cefdinir (2nd report)—Subacute and chronic toxicity studies—]. *Kiso to Rinsho [Clin Rep]*. 1989;23:5789-5831 [Japanese – English translation]

16. ICH. Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. S1A: Current Step 4 version dated 29 November 1995. (ICH Harmonised Tripartite Guideline). Geneva, Switz: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH); 1995. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/S1A%20Guideline.pdf> [Last accessed February 10, 2021].

17. Parke-Davis. Omnicef® (cefdinir) sNDA 50-739 [Product Label]. Manufactured by: Carolina, Puerto Rico; Lilly del Caribe, Inc. for Morris Plains (NJ); Parke-Davis, Division of Warner-Lambert Co. [Under License of: Osaka, Japan: Fujisawa Pharmaceutical Co, Ltd.]; 1999. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/50739S2LBL.PDF [Last accessed February 10, 2021].

18. Shimazu H, Ishikawa Y, Fujioka M, Matsuoka T, Shioda Y, Kado Y. [Toxicity study of Cefdinir (3rd report) — reproductive study —]. *Kiso to Rinsho [Clin Rep]*. 1989;23:5833-5843 [Japanese – English translation].

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cefdinir é contraindicado a pacientes com histórico de hipersensibilidade aos antibióticos beta lactâmicos (como penicilinas e cefalosporinas) e crianças abaixo de 6 meses.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar terapia com cefdinir, um questionário minucioso deve ser feito junto ao paciente, para se certificar de que ele não apresentou reações de hipersensibilidade a cefdinir, outras cefalosporinas, penicilinas, ou outros medicamentos. Se cefdinir for administrado para pacientes sensíveis a penicilina, deve haver cautela, pela possibilidade de hipersensibilidade cruzada entre beta lactâmicos, que pode ocorrer em até 10% dos pacientes com alergia a penicilina. Se uma reação alérgica

a cefdinir ocorrer, o medicamento deve ser descontinuado. Reações agudas graves de hipersensibilidade podem demandar tratamento com epinefrina e outras medidas de emergência, incluindo oxigênio, fluidos intravenosos, anti-histamínicos intravenosos, corticoides, aminas vasoativas e manejo de vias aéreas, de acordo com indicação clínica.

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD):

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Cefdinir, 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* produtoras de hipertoxina 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 em uso 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.

Carcinogênese, mutagênese, impacto na fertilidade

O potencial carcinogênico de cefdinir não foi avaliado. Nenhum efeito mutagênico foi visto em células pulmonares de hamster chineses. Nenhum efeito clastogênico foi observado in vitro em cromossomos de hamster chineses ou in vivo na medula óssea de camundongos. Em ratos, fertilidade e performance reprodutiva não foram afetadas por cefdinir em doses orais até 1.000 mg/Kg/dia (70 vezes a dose para humanos, baseada em mg/Kg/dia, 11 vezes baseada em mg/m²/dia).

Gravidez – efeitos teratogênicos

Categoria de risco na gravidez B. Cefdinir não foi teratogênico em ratos com doses orais de até 1.000 mg/Kg dia (70 vezes a dose para humanos, baseada em mg/Kg/dia, 11 vezes baseada em mg/m²/dia) ou em coelhos em doses orais de até 10 mg/Kg/dia (0,7 vezes a dose humana baseada em mg/Kg/dia, 0,23 vezes baseada em mg/m²/dia). Toxicidade materna (diminuição de ganho de peso) foi observado em coelhos com dose máxima de 10 mg/Kg/dia sem eventos adversos nos descendentes. Diminuição de peso corpóreo ocorreu em fetos de ratos em doses maiores que 100 mg/Kg/dia. Nenhum efeito foi observado em parâmetros reprodutivos ou sobrevivência dos descendentes, desenvolvimento, comportamento ou função reprodutiva.

No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

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

Categoria de risco na gravidez: B

Trabalho de parto e parto

Cefdinir não foi estudado para uso durante o trabalho de parto ou parto.

Amamentação

Após administração de dose única de 600 mg de cefdinir, ele não foi detectado no leite humano.

O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Uso pediátrico

Segurança e eficácia em neonatos e crianças menores que 6 meses não foram estabelecidos. O uso de cefdinir no tratamento de sinusite maxilar aguda em pacientes pediátricos (entre 6 meses e 12 anos) é endossado pela evidência de estudos adequados e controlados em adultos e adolescentes, pela patologia similar da sinusite aguda em adultos e pacientes pediátricos e por dados comparativos farmacocinéticos na população pediátrica.

Uso em idosos

A eficácia em pacientes geriátricos é comparável àquela em adultos jovens. Enquanto cefdinir foi bem tolerado em todos os grupos etários, nos estudos clínicos os pacientes idosos apresentaram uma menor taxa de eventos adversos, incluindo diarreia, do que os adultos jovens. O ajuste de dose nos idosos não é necessário, a não ser que haja comprometimento da função renal (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há evidências de que cefdinir possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

Assim como com outros antimicrobianos de largo espectro, o tratamento prolongado pode resultar no surgimento de organismos multirresistentes.

Se houver superinfecção durante a terapêutica, o tratamento alternativo deve ser administrado.

Cefdinir deve ser prescrito com cautela em pacientes com história de colite.

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.

Em pacientes com insuficiência renal persistente ou transitória (Clearance de creatinina menor que 30mL/min), a dose total diária de cefdinir deve ser reduzida (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Atenção: Contém sacarose (tipo de açúcar).

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

250 mg/5 mL

Atenção: contém 546,07 mg de sacarose/mL.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos

Produtos contendo alumínio ou magnésio: administração concomitante de cápsulas de 300mg de cefdinir com 30mL de Maalox® suspensão reduz a taxa (C_{max}) e extensão (ASC) de absorção em aproximadamente 40%. O tempo para atingir a C_{max} é prolongado em 1 hora. Não há efeitos significativos na farmacocinética se o antiácido for administrado 2 horas antes ou 2 horas depois de cefdinir. Caso antiácidos sejam necessários durante a terapia com cefdinir, este deve ser tomado 2 horas antes ou depois do antiácido.

Probenecida

Como ocorre com outros betalactâmicos, probenecida inibe a excreção renal de cefdinir, resultando no dobro da ASC, um aumento em 54% no pico de níveis séricos de cefdinir e em 50% de prolongamento no tempo de meia vida.

Suplementos com ferro ou alimentos fortificados com ferro

A administração concomitante de cefdinir com suplementação de ferro de 60mg de ferro elementar (como sulfato ferroso) ou vitaminas com 10 mg de ferro elementar reduziu a extensão da absorção em 80% e 31%, respectivamente. Se é necessária uma suplementação com ferro durante terapia com cefdinir, este deve ser tomado 2 horas antes ou depois do suplemento. A administração concomitante de fórmula láctea infantil fortificada com ferro não interfere na farmacocinética de cefdinir. Assim, a suspensão deste antimicrobiano pode ser administrada com fórmula infantil fortificada com ferro concomitantemente.

O efeito de alimentos altamente enriquecidos com ferro elementar (principalmente cereais matinais enriquecidos com ferro) na absorção de cefdinir não foi estudado.

Há raros relatos de fezes de coloração avermelhada em pacientes que receberam cefdinir no Japão. Esta coloração é consequência da formação de complexos não absorvíveis entre cefdinir ou seus produtos digeridos associados a ferro no trato gastrointestinal.

Interações com testes laboratoriais

Uma reação falso-positiva para corpos cetônicos na urina pode ocorrer usando testes com nutriprussida mas não naqueles que usam nitroferricianida. A administração de cefdinir pode causar uma reação falso-positiva para glicose na urina utilizando Clinitest®, solução de Benedict ou solução de Fehlin. Recomenda-se que teste de glicose baseados em reações enzimáticas com oxidase (como Clinistix® ou Tes-Tape®) sejam usadas. Cefalosporinas são conhecidas para ocasionalmente induzir testes de Coombs positivos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Você deve conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Este medicamento possui prazo de validade de 27 meses, a partir da data de fabricação.

Após reconstituído, o produto deve ser administrado imediatamente e armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). O produto tem validade de 14 dias após a reconstituição.

As condições informadas para o armazenamento das suspensões reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações. Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão

ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas. A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição

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.

O cefdinir apresenta-se como um pó de coloração branca à amarelada, homogêneo antes da reconstituição e uma suspensão de coloração branca à amarelada, homogênea com odor e sabor de morango após a reconstituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se agitar o frasco antes de abri-lo. A reconstituição e posterior diluição deve ser realizada conforme orientação da figura intitulada "Como preparar a suspensão oral". A agitação do frasco deve ser repetida após reconstituição, após diluição e antes de cada uso.

Pacientes adultos: 600mg por dia, administrados em uma dose diária ou duas doses de 300mg, ou seja, 24mL por dia (ou duas tomadas de 12mL) quando usado o frasco de concentração de 125mg/5mL; ou 12mL por dia (ou duas tomadas de 6mL) quando usado o frasco de concentração 250mg/5mL;

Pacientes pediátricos: 14mg/Kg/dia, até uma dose máxima de 600mg por dia. Uma dose única diária por 10 dias é tão eficaz quanto a dose recomendada dividida em duas tomadas. A dose única não foi estudada em infecções de pele; portanto cefdinir suspensão oral deve ser administrada duas vezes ao dia nesta infecção. Cefdinir pode ser administrado independentemente das refeições.

Dose pediátrica (pacientes com idade entre 6 meses a 12 anos) recomendada de acordo com tipo de infecção

Tipo de infecção	Dose	Duração
Otite Média Aguda Bacteriana	7 mg/Kg 12/12h ou	5 a 10 dias
	14 mg/Kg uma vez ao dia	10 dias
Sinusite Maxilar Aguda	7 mg/Kg 12/12h ou	10 dias
	14 mg/Kg uma vez ao dia	10 dias
Faringite/Tonsilite	7 mg/Kg 12/12h ou	5 a 10 dias
	14 mg/Kg uma vez ao dia	10 dias
Infecção de pele e tecido mole não complicada	7 mg/Kg 12/12h	10 dias

Volume a ser administrado de acordo com o peso

Peso	Apresentação com 250mg/5mL
9 Kg	1,25 mL 12/12h ou 2,5 mL uma vez ao dia
18 Kg	2,5 mL 12/12h ou 5 mL uma vez ao dia
27 Kg	3,75 mL 12/12h ou 7,5 mL uma vez ao dia
36 Kg	5 mL 12/12h ou 10 mL uma vez ao dia
≥43 Kg	6 mL 12/12h ou 12 mL uma vez ao dia



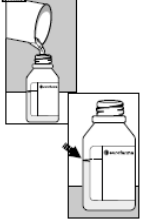



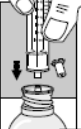


***Pacientes pediátricos com peso a partir de 42Kg devem receber a dose máxima diária de 600mg**

Pacientes com insuficiência renal

Para pacientes adultos com clearance de creatinina menor que 30 mL/min, a dose de cefdinir deve ser de 300 mg administrada uma vez ao dia." Pacientes pediátricos com clearance de creatinina menor que 30 mL/min/1,73m² devem receber dose de 7 mg/Kg/dia (até o máximo de 300mg por dia), uma vez ao dia.

A hemodiálise remove cefdinir do organismo. Pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise a dose inicial recomendada é de 300 mg (ou 7 mg/Kg) em dias alternados. Ao final de cada sessão de hemodiálise, 300 mg (ou 7 mg/kg) devem ser administrados. As doses subsequentes (300 mg ou 7 mg/kg) são então administradas em dias alternados.

COMO PREPARAR A SUSPENSÃO ORAL

	1. Antes de abrir o frasco agite-o para dispersar o pó.
	2. Para abrir, gire a tampa no sentido anti-horário e retire o selo de alumínio.
	3. Adicione água filtrada (em temperatura ambiente) até a marca indicada no rótulo.
	4. Recoloque a tampa e agite o frasco até que se forme uma suspensão homogênea. Caso contrário, adicione mais água até a marca e torne a agitar o frasco.
	5. Abra novamente a tampa e encaixe firmemente o adaptador na boca do frasco.
	6. O adaptador deve estar totalmente encaixado no frasco.
	7. A seringa dosadora não pode conter ar. Em seguida encaixe a seringa dosadora no frasco.
	8. Segure o frasco com a boca para baixo, com uma das mãos segure a seringa dosadora e com a outra puxe o êmbolo da seringa, até a medida indicada.
	9. Insira a seringa dosadora na boca e pressione o êmbolo devagar, para que o líquido não saia com muita força.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações fornecidas abaixo estão baseadas nos dados de estudos clínicos, em 2289 pacientes pediátricos tratados com dose recomendada da suspensão de cefdinir (14mg/Kg/dia). Quarenta de 2289 pacientes (2%) descontinuaram o medicamento por eventos adversos considerados possíveis, prováveis ou definitivamente associados a terapia com cefdinir. As descontinuações foram primariamente por distúrbios gastrointestinais, usualmente diarreia. Cinco de 2289 pacientes (0,2%) descontinuaram por rash que consideraram ser associado a terapia.

As reações adversas ao medicamento listadas na tabela a seguir são apresentadas por classe de órgão de sistema (SOC) e categorias de frequência, definida usando a convenção a seguir: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), Incomum ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), Raro ($> 1/10.000$ a ≤ 1.000) e muito raro ($\leq 1/10.000$):

Eventos adversos associados a cefdinir cápsulas durante os estudos americanos, em pacientes adultos e adolescentes (n=3.841)

Categoria de frequência	Sintoma	Frequência
Muito comum	diarreia	15%
Comum	Monilíase vaginal	4% das mulheres
	Náusea	3%

	Cefaléia	2%
	Dor abdominal	1%
	Vaginite	1% das mulheres
Incomum	Rash	0,9%
	Dispepsia	0,7%
	Flatulência	0,7%
	Vômitos	0,7%
	Fezes anormais	0,3%
	Anorexia	0,3%
	Constipação	0,3%
	Tontura	0,3%
	Boca seca	0,3%
	Astenia	0,2%
	Insônia	0,2%
	Leucorreia	0,2% das mulheres
	Monilíase	0,2%
	Prurido	0,2%
	Sonolência	0,2%

Eventos adversos associados a cefdinir suspensão nos estudos americanos, em pacientes pediátricos (n=1.783)

Categoria de frequência	Sintoma	Frequência
Comum	Diarreia	8%
	Rash	3%
	Vômitos	1%
Incomum	Monilíase cutânea	0,9%
	Dor abdominal	0,8%
	Leucopenia	0,3%
	Monilíase vaginal	0,3% das meninas
	Vaginite	0,3% das meninas
	Fezes anormais	0,2%
	Dispepsia	0,2%
	Hipercinesia	0,2%
	Aumento de AST	0,2%
	Rash maculopapular	0,2%
	Náusea	0,2%

Alterações laboratoriais em pacientes pediátricos

As seguintes alterações nos valores laboratoriais de possível significado clínico, independentemente da relação com a terapia com cefdinir, foram observadas durante os ensaios clínicos conduzidos nos Estados Unidos:

Mudanças laboratoriais observadas com o uso de suspensão oral de cefdinir em estudos de desenvolvimento clínico em pacientes pediátricos (entre 6 meses e 12 anos) (n=1783)

Incidência ≥ 1%	↓ Linfócitos, ↑ Linfócitos	2%, 0,8%
	↑ fosfatase alcalina	1%
	↓ bicarbonato	1%
	↑ Eosinófilos	1%
	↑ Lactato desidrogenase	1%
	↑ Plaquetas	1%
	↑ ou ↓ neutrófilos polimorfonucleares	1%, 1%
	↑ proteína na urina	1%
Incidência < 1% mas > 0,1%	↑ ou ↓ fósforo	0,9%, 0,4%
	↑ pH urinário	0,8%
	↑ glicose	0,9%
	↑ ou ↓ leucócitos	0,7%, 0,3%
	↓ cálcio	0,5%

	↓ hemoglobina	0,5%
	↑ leucócitos urinários	0,5%
	↑ monócitos	0,4%
	↑ aspartato aminotransferase	0,3%
	↑ potássio	0,3%
	↑ glicose urinaria	0,9%
	↑ ou ↓ densidade urinaria	0,3%, 0,1%
	↓ hematócrito	0,2%

Experiência pós-comercialização

O relatório de relatos espontâneos do Uppsala Monitoring Centre Report (comunicação não requisitada de eventos adversos não derivados de estudos clínicos nem de nenhum sistema organizado de coleta de dados de segurança) representa uma importante ferramenta de monitoramento de segurança pós marketing. Fontes potenciais de relatos são: profissionais de saúde, pacientes/consumidores, empresas farmacêuticas e autoridades de saúde. O Centro de Monitoramento de Uppsala (UMC) é um centro independente para segurança de medicamentos e pesquisa científica que trabalha para o uso seguro e eficaz de medicamentos. O UMC é um centro oficialmente designado pelo Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS) para coletar notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs). O UMC é responsável por gerenciar os aspectos técnicos e científicos da rede mundial de farmacovigilância da OMS, recebendo as notificações de RAMs enviadas ao banco de dados VigiBase com o objetivo principal de identificar sinais de problemas de segurança não reconhecidos anteriormente. VigiBase é o banco de dados global de RAMs da OMS, também conhecido como Relatórios de Estudos de Casos Individuais (ICSRs). O Brasil é um dos países membros da rede mundial de farmacovigilância da OMS desde 2001. A lista completa dos países membros do programa internacional de monitoramento de medicamentos da OMS, atualmente 148, está disponível no site da UMC.

Um relatório global de experiência pós-comercialização para cefdinir inclui um resumo e uma análise descritiva dos dados consultados do VigiBase sobre RAMs relacionadas ao cefdinir em 15 anos (2006 a 2020). A população relatada compreendeu 8.929 indivíduos (56,8% do sexo feminino), a maioria adultos (59,0%) tratados com cefdinir de 2006 a 2020 em tratamento combinado (71,5%). Um total de 32.396 RAMs foram relatadas pelos 8.929 pacientes notificados, a maioria relacionada à terapia combinada com cefdinir (82,9% das RAMs relatadas). As afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos foram as RAM notificadas com maior frequência, relatadas por 29,4% dos doentes, seguidas das perturbações gastrointestinais e das perturbações gerais e alterações no local de administração (notificadas por 24,5% e 23,2% dos doentes, respectivamente). Na população pediátrica, um total de 1.394 RAMs, a maioria não graves (59,7%), foram relatadas por 595 pacientes com menos de 18 anos tratados com cefdinir em monoterapia em 15 anos (2006 a 2020). As doenças da pele e tecidos subcutâneos foram as classes de sistemas de órgãos (SOC) relatadas com mais frequência, relatadas por 50,6% das crianças tratadas com monoterapia com cefdinir, seguidas por doenças gastrointestinais e doenças gerais e alterações no local de administração (relatadas por 29,7% e 17,1% dos filhos, respectivamente). A erupção cutânea foi a RAM notificada com mais frequência em crianças (10,11% das RAM notificadas), seguida de urticária e diarreia (7,53% e 7,17%, respectivamente). As reações adversas graves ao medicamento (SADRs) corresponderam a 40,3% (562/1.394) das RAMs notificadas em crianças tratadas com monoterapia com cefdinir e foram notificadas por 25,0% (149/595) das crianças notificadas. Erupção cutânea, urticária e diarreia foram as SADRs relatadas com mais frequência em crianças tratadas com monoterapia com cefdinir, correspondendo a 6,23%, 4,98% e 4,98% das SADRs relatadas, respectivamente.

Abaixo está um resumo dos achados do relatório:

População total no relatório:

- De 2006 a 2020, um total de 32.396 RAMs foram relatadas por 8.929 pacientes (59,0% adultos) seguindo monoterapia (28,5% dos pacientes) ou terapia combinada (71,5% dos pacientes) com cefdinir. 57,3% dos pacientes apresentaram reações não sérias.
- 17,1% relataram eventos adversos seguindo monoterapia com cefdinir.
- As afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos foram as RAM notificadas com maior frequência (29,4% dos pacientes), seguidas das perturbações gastrointestinais (24,5% dos pacientes) e das perturbações gerais e alterações no local de administração (23,2% dos pacientes).

Crianças tratadas com monoterapia com cefdinir

- Um total de 1.394 RAMs foi relatado por 595 crianças (53,3% com idades entre 2 e 11 anos) tratadas com monoterapia com cefdinir em 15 anos (2006-2020).
- As RAMs não graves corresponderam a 59,7% das RAMs notificadas.
- As afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos foram as RAM notificadas com maior frequência (50,6% das crianças notificadas), seguidas das perturbações gastrointestinais (29,7% das crianças notificadas) e das perturbações gerais e alterações no local de administração (17,1% das crianças notificadas).

Pacientes adultos tratados com monoterapia com cefdinir

- Um total de 2.714 RAMs foram relatadas por 1.266 pacientes adultos tratados com monoterapia com cefdinir em 15 anos (2006 a 2020).
- As RAMs não graves corresponderam a 66,6% das RAMs notificadas.

• As afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos foram as RAM notificadas com maior frequência (49,6% dos doentes adultos), seguidas das perturbações gastrointestinais (28,4% dos doentes adultos) e das perturbações gerais e alterações no local de administração (14,1% dos doentes adultos). Apesar das limitações deste relatório (ou seja, os dados foram coletados retrospectivamente e as informações foram geradas por meio de processos de notificação heterogêneos, sem confirmação de relação causal com o medicamento e sem informações disponíveis sobre o número de pacientes expostos ao produto), não - RAMs graves e esperadas foram as suspeitas de RAM mais frequentemente relatadas para monoterapia com cefdinir. Nenhuma preocupação de segurança foi identificada por esta análise.

Um resumo da experiência pós-comercialização de cefdinir conforme descrito no IP dos EUA é fornecido abaixo:

• As seguintes experiências adversas e testes laboratoriais alterados, independentemente de sua relação com cefdinir, foram relatados durante extensa experiência pós-comercialização, começando com a aprovação no Japão em 1991: choque, anafilaxia com casos raros de fatalidade, edema facial e laringeo, sensação de sufocamento, reações semelhantes à doença do soro, conjuntivite, estomatite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, eritema nodoso, hepatite aguda, colestase, hepatite fulminante, insuficiência hepática, icterícia, aumento da amilase, enterocolite aguda, diarreia sanguinolenta, colite hemorrágica, melena, colite pseudomembranosa, pancitopenia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica, insuficiência respiratória aguda, ataque asmático, pneumonia induzida por drogas, pneumonia eosinofílica, pneumonia intersticial idiopática, febre, insuficiência renal aguda, nefropatia, tendência a sangramento, distúrbio de coagulação, coagulação intravascular disseminada, sangramento gastrointestinal superior, úlcera péptica, íleo, perda de consciência, vasculite alérgica, possível interação cefdinir-diclofenaco, insuficiência cardíaca, dor torácica, infarto do miocárdio, hipertensão, movimentos involuntários e rabdomiólise (Abbott Laboratórios, 2008; Sandoz, 2020a).

• Os seguintes EAs e testes laboratoriais alterados foram relatados para antibióticos da classe das cefalosporinas em geral: Reações alérgicas, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, disfunção renal, nefropatia tóxica, disfunção hepática incluindo colestase, anemia aplástica, anemia hemolítica, hemorragia, teste falso-positivo para glicose urinária, neutropenia, pancitopenia e agranulocitose. Os sintomas da colite pseudomembranosa podem começar durante ou após o tratamento com antibióticos (Abbott Laboratories, 2008; Sandoz, 2020a).

• Várias cefalosporinas foram implicadas no desencadeamento de convulsões, particularmente em pacientes com insuficiência renal quando a dosagem não foi reduzida. Se ocorrerem convulsões associadas à terapia medicamentosa, o medicamento deve ser descontinuado. A terapia anticonvulsivante pode ser administrada se clinicamente indicada (Abbott Laboratories, 2008; Sandoz, 2020a).

Atenção: este produto é um medicamento novo no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

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

10. SUPERDOSE

Informação sobre superdosagem em humanos não está disponível. Em estudos sobre toxicidade aguda em roedores, uma dose única de 5.600 mg/Kg não produziu eventos adversos. Sinais e sintomas de toxicidade com outros antimicrobianos betalactâmicos incluíram náusea, vômitos, desconforto epigástrico, diarreia e convulsões. Hemodiálise removeu cefdinir do organismo e isso pode ser útil no caso de reação tóxica grave secundária a superdosagem, particularmente se a função renal estiver prejudicada.

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.

Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatrics* 1984;104:849-54.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0043.1506

Produzido por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 - Freguesia do Ó - São Paulo – SP

Bula_Profissional_Terza (cefdinir)

VERSÃO 00

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/03/2024.

CENTRAL DE ATENDIMENTO

www.eurofarma.com

euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Versão Inicial	VP/VPS	Pó para suspensão oral 250 mg/5 mL