



# Lexin

Pó para suspensão oral 250mg/5mL

---

# MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



## Lexin

cefalexina

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

---

#### APRESENTAÇÃO

**Pó para suspensão oral 250mg/5mL**

Embalagem contendo 1 frasco com 100mL após reconstituição + copo-medida.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### COMPOSIÇÃO

Cada 5mL da suspensão oral contém:

cefalexina monoidratada (equivalente a 250mg de cefalexina).....263mg

Veículo q.s.p.....5mL

Excipientes: goma xantana, celulose microcristalina/carmelose sódica, dióxido de silício, benzoato de sódio, sacarose, aroma de cereja e sacarina sódica.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

Lexin é indicado para o tratamento das seguintes infecções quando causadas por cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:

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

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

**Otite média** devida a *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, estafilococos, estreptococos e *M. catarrhalis*.

**Infecções da pele e tecidos moles** causadas por estafilococos e/ou estreptococos.

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

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

**Infecções dentárias** causadas por estafilococos e/ou estreptococos.

**Nota:** Deverão ser realizados testes de sensibilidade a cefalexina e culturas apropriadas do microrganismo causador. Estudos da função renal devem ser efetuados quando indicados.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Infecções do trato respiratório superior:** a cefalexina foi usada no tratamento do grupo controle de um estudo que avaliou um novo antibiótico, a brodimoprima, em pacientes com sinusite bacteriana aguda. Na dose de 500mg, três vezes ao dia, durante 8-12 dias, a taxa de cura microbiológica foi de 76%, e apenas um paciente apresentou recorrência clínica <sup>[1]</sup>. Schaefer e cols. <sup>[2]</sup> avaliaram o tratamento com cefalexina em 104 pacientes com sinusites maxilares agudas e crônicas, confirmadas por radiografia, punção e cultura. Os pacientes foram tratados com cefalexina 500mg a cada 6 horas, por 10 dias. Resultados clínicos satisfatórios foram obtidos em 57 de 69 pacientes avaliáveis, o que correspondeu a uma taxa de sucesso de 83%. A cefalexina foi comparada com a penicilina e ampicilina em dois estudos clínicos envolvendo crianças com faringite estreptocócica. No primeiro estudo, as taxas de falha terapêutica foram de 11% para a cefalexina, 26% para a penicilina e 20% para a ampicilina. No segundo estudo, as taxas de falha foram de 9% para a cefalexina e 20% para a penicilina. No resultado combinado dos estudos, a cefalexina se mostrou mais eficaz que a penicilina no tratamento de faringites estreptocócicas em crianças <sup>[3]</sup>. Estes resultados foram reproduzidos em um estudo maior, conduzido em sete centros pediátricos nos Estados Unidos, e totalizando mais de 500 crianças e adolescentes com amigdalite ou faringite estreptocócica com cultura de orofaringe positiva para estreptococos  $\beta$ -hemolítico do grupo A. Falhas bacteriológicas e clínicas ocorreram em 11% e 8% dos pacientes tratados com penicilina, respectivamente, e em 7% e 3% daqueles tratados com cefalexina, respectivamente. Falha combinada (bacteriológica ou clínica) ocorreu em 19% dos pacientes tratados com penicilina e 10% com cefalexina <sup>[4]</sup>. Windorfer e cols. <sup>[5]</sup> demonstraram que a cefalexina (100mg/kg/d, divididos em 4 doses diárias) foi equivalente ao cefadroxil (50mg/kg/d, divididos em 2 doses diárias) no tratamento de crianças com infecções bacterianas de vias aéreas superiores. A taxa de cura clínica + bacteriológica foi obtida em 93% dos pacientes tratados com cefadroxil e em 100% dos pacientes tratados com cefalexina 100mg/kg/d. Os efeitos colaterais dos dois tratamentos foram infrequentes e de leve intensidade. A cefalexina administrada duas ou três vezes ao dia foi comparada com o cefadroxil administrado duas vezes ao dia, em termos de eficácia e segurança, em 218 crianças com faringo-amigdalite estreptocócica. As taxas de cura bacteriológica e clínica foram de 87%/91% para a cefalexina 2x/d, 81%/86% para a cefalexina 3x/d e 81%/84% para o cefadroxil 2x/d, respectivamente, o que não atingiu significância estatística, indicando que os três tratamentos são equivalentes nesta indicação <sup>[6]</sup>.

**Infecções do trato respiratório inferior:** trinta e quatro pacientes com pneumonia adquirida na comunidade foram alocados para tratamento com cefadroxil (500mg duas vezes ao dia; n=19) ou cefalexina (250mg quatro vezes ao dia; n=14). Todos os pacientes dos dois grupos haviam atingido cura clínica após 10 dias de tratamento, e as reações adversas foram raras e de leve intensidade <sup>[7]</sup>. Weingarten <sup>[8]</sup> avaliou 113 adultos com infecções de vias aéreas inferiores, que foram randomizados para tratamento com cefadroxil (500-1.000mg 2x/d) ou cefalexina (250-500mg 4x/d). Observaram-se apenas duas falhas terapêuticas em cada grupo de tratamento. Em um estudo clínico duplo-cego e controlado, 111 adultos com bronquite infectada foram randomizados para tratamento com ampicilina (500mg 4x/d) ou cefalexina (500mg 4x/d). Observou-se resolução ou melhora significativa do quadro infeccioso em 91% dos pacientes tratados com cefalexina e 96% dos pacientes tratados com ampicilina, indicando que os dois antibióticos foram equivalentes nesta indicação <sup>[9]</sup>. Achados semelhantes (equivalência em eficácia no tratamento da bronquite aguda) foram reportados por Mullinger e cols. <sup>[10]</sup>, em um

estudo que comparou a cefalexina com a oxitetraciclina: após 10 dias de tratamento, as taxas de recuperação ou melhora significativa nos casos de bronquite aguda foram de 93% e 96% para a cefalexina e oxitetraciclina, respectivamente. Para os casos de exacerbação de bronquite crônica, os números correspondentes foram 92% e 93%.

**Infecções de pele e partes moles:** um estudo duplo-cego randomizado comparou a cefalexina (40mg/kg/d dividido em 3 doses diárias) com a clindamicina (20mg/kg/d dividido em 3 doses diárias), em 200 pacientes pediátricos (idade entre 6 meses e 18 anos) com infecções de pele não complicadas adquiridas na comunidade. Aproximadamente 70% dos pacientes tinham infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), e 97% das coleções purulentas foram drenadas, de forma cirúrgica ou espontânea. Após 7 dias de tratamento, a taxa de resolução completa do quadro foi de 97% no grupo cefalexina e 94% no grupo clindamicina ( $P = 0,33$ ), indicando que os dois antibióticos, em associação à drenagem do abscesso, são eficazes no tratamento de infecções de pele adquiridas na comunidade, mesmo quando o patógeno mais frequente é MRSA <sup>[11]</sup>. Powers e cols. <sup>[12]</sup> compararam a cefalexina (500mg a cada 6h durante 10 dias) com a ofloxacina oral (400mg a cada 12h durante 10 dias) no tratamento de 335 adultos com infecções localizadas de pele e partes moles. A cura microbiológica e clínica foi avaliada em 73 pacientes tratados com ofloxacina e 65 com cefalexina. Cura bacteriológica foi obtida em 95% do grupo ofloxacina e 92% do grupo cefalexina; cura e melhora clínica foram observadas, respectivamente, em 75% e 23% do grupo ofloxacina, e em 74% e 23% do grupo cefalexina. Eventos adversos foram reportados por 14% dos pacientes tratados com ofloxacina e 11% dos pacientes tratados com cefalexina. Como conclusão, cefalexina e ofloxacina foram equivalentes em termos de eficácia e segurança para o tratamento de infecções de pele e partes moles. A cefalexina (500mg, 3x/d durante 7d) também foi comparada com a moxifloxacina (400mg, 2x/d durante 7d) no tratamento de infecções não complicadas de pele em um estudo clínico envolvendo 351 adultos. A taxa de cura clínica foi semelhante entre os grupos de tratamento (moxifloxacina, 90%; cefalexina, 91%), bem como a taxa de cura bacteriológica do principal patógeno, *S. aureus* (moxifloxacina, 92%; cefalexina, 93%). Para cepas de *Streptococci*, a taxa de cura bacteriológica foi maior com a moxifloxacina (90% vs. 82%). A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos, indicando que a cefalexina é equivalente a esta nova quinolona no tratamento de infecções não complicadas de pele e tecidos moles <sup>[13]</sup>. Tack e cols. <sup>[14]</sup> compararam a cefalexina (10mg/kg/d em 4 doses diárias) com uma cefalosporina oral de espectro estendido, o cefdinir, no tratamento de infecções de pele em 394 crianças com idade entre 6 meses e 12 anos. A duração de ambos os tratamentos foi de 10 dias. As taxas de cura microbiológica e clínica para a cefalexina foram de 97,4% e 93,8%; para o cefdinir, estes números foram 99,4% e 98,3%. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, indicando que eles são equivalentes em termos de eficácia. A incidência de eventos adversos também foi semelhante nos dois grupos (16% no grupo cefdinir e 11% no grupo cefalexina).

**Infecções do trato urinário:** trezentos pacientes portadores de infecção do trato urinário (ITU) foram randomizados para um dos seguintes tratamentos: ampicilina, cefalexina, cotrimoxazol e trimetoprima, os pacientes correspondiam a três perfis: 96 tinham ITUs adquiridas na comunidade, 129 tinham ITU assintomática na gravidez e 75 tinham ITUs hospitalares. A análise do número total de tratamentos ( $n=339$ ) mostrou equivalência entre os quatro regimes para tratamento de ITUs domiciliares (em gestantes e não gestantes). Para o tratamento das ITUs hospitalares, o cotrimoxadol mostrou-se mais eficaz <sup>[15]</sup>. A cefalexina foi comparada com a ampicilina no tratamento de ITUs em um estudo duplo-cego randomizado. Observou-se resposta clínica semelhante aos dois tratamentos: após 3 semanas, a urina estava estéril em 21/31

pacientes tratados com cefalexina e em 20/31 tratados com ampicilina. Os resultados bacteriológicos em uma e oito semanas também foram semelhantes nos dois grupos. Nenhuma reação adversa grave foi atribuída à cefalexina <sup>[16]</sup>. Pedler e cols. <sup>[17]</sup> comparam a cefalexina com a associação amoxicilina-clavulanato de potássio (AMO/CLV) no tratamento de bacteriúria durante a gestação. Oitenta gestantes foram randomizadas para tratamento um dos dois antibióticos durante 7 dias. Após 2 semanas, a taxa de cura bacteriológica foi de 77% para o grupo AMO/CLV e de 74% no grupo cefalexina. A cura clínica em 2 semanas foi de 82% no grupo AMO/CLV e 85% no grupo cefalexina. Como conclusão, os dois regimes foram igualmente eficazes. A American Academy of Pediatrics (Academia Americana de Pediatria) publicou em 2011 as suas diretrizes para diagnóstico e tratamento da ITU em crianças de 2 a 24 meses. Um dos agentes recomendados para tratamento por via oral da ITU nesta faixa etária é a cefalexina, na dose de 50-100mg/kg/d, em 4 doses divididas <sup>[18]</sup>.

**Infecções ósseas:** a cefalexina, assim como outras cefalosporinas, tem elevada penetração no líquido sinovial. Nelson e cols. <sup>[19]</sup> avaliaram a concentração dos antibióticos ampicilina, cefalexina, cloxacilina, dicloxacilina e penicilina G no líquido sinovial e no plasma após sua administração por VO, e observaram que em todos os casos a concentração na articulação estava acima de 60% do pico plasmático e que havia adequada atividade inibitória contra os patógenos mais comumente encontrados. Um estudo finlandês demonstrou que o tratamento da pioartrite por 10 dias não é inferior ao tratamento convencional por 30 dias. Neste estudo randomizado, 130 crianças foram avaliadas prospectivamente. O protocolo de tratamento incluía 2-4 dias iniciais de antibiótico IV (clindamicina ou uma cefalosporina de 1ª geração) seguido de um tratamento por VO até o final dos 10 ou 30 dias, de acordo com a randomização. Os antibióticos usados por VO foram clindamicina, cefalexina (150mg/kg/d) ou cefadroxil <sup>[20]</sup>. O regime parenteral-oral com cefalosporinas em infecções articulares e ósseas em pediatria foi avaliado em 75 pacientes. Inicialmente o tratamento era feito com cefamandol ou cefuroxima (por aproximadamente 5 dias), quando era então substituído por uma cefalosporina VO (cefaclor ou cefalexina, esta última na dose de 100mg/kg/d). Oito pacientes tratados com cefaclor apresentaram atividade bactericida insuficiente, o que não foi observado com a cefalexina. Em conclusão, a terapia antimicrobiana com cefalosporinas por VO pode ser usada para completar o tratamento de infecções esqueléticas em crianças, após um curso inicial por via IV <sup>[21]</sup>. Em outro estudo, 14 crianças com osteomielite aguda estafilocócica foram tratadas com cefaloridina IM por 28 dias, seguida de cefalexina VO por mais 56 dias (200mg/kg/d). Observou-se remissão completa do quadro em todos os pacientes <sup>[22]</sup>.

**Infecções dentárias:** 90 pacientes com abscessos alvéolo-dentários foram randomizados em três grupos de intervenção: drenagem cirúrgica + amoxicilina VO; drenagem cirúrgica + cefalexina VO; drenagem cirúrgica isoladamente. Os sinais/sintomas de infecção duraram, em média, 4,47 dias no grupo amoxicilina, 4,67 dias no grupo cefalexina e 6,17 dias no grupo cirurgia sem antibiótico. A maioria das bactérias isoladas eram anaeróbios facultativos Gram-positivos, tendo *Streptococcus viridans* como o principal representante. Dos patógenos isolados, 76,6% eram sensíveis à amoxicilina e 89,2% eram sensíveis à cefalexina <sup>[23]</sup>. A cefalexina consta na lista de antibióticos recomendados pela American Heart Association para a prevenção de endocardite bacteriana relacionada a procedimentos dentários em portadores de valvopatias. Para adultos, a dose recomendada é 2g em dose única, 30-60 minutos antes do procedimento. Para crianças, a dose é 50mg/kg, administradas também 30-60 minutos antes do procedimento <sup>[24]</sup>.

### Referências bibliográficas

1. Bockmeyer M, Riebenfeld D, Clasen B: Controlled study of brodimoprim and cephalixin in the treatment of patients with acute sinusitis in general practice. Clin Ther 1994, 16:653-661.

2. Schaefer SD, Ronis ML: Cephalexin in the treatment of acute and chronic maxillary sinusitis. *South Med J* 1985, 78:45-47.
3. Stillerman M, Isenberg HD, Moody M: Streptococcal pharyngitis therapy. Comparison of cephalexin, phenoxymethyl penicillin, and ampicillin. *Am J Dis Child* 1972, 123:457-461.
4. Disney FA, Dillon H, Blumer JL, Dudding BA, McLinn SE, Nelson DB, Selbst SM: Cephalexin and penicillin in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal throat infections. *Am J Dis Child* 1992, 146:1324-1327.
5. Windorfer A, Trujillo H, Bauer P: Comparison of twice-daily cefadroxil with four-times-daily cephalexin in paediatric respiratory infections. *J Antimicrob Chemother* 1982, 10 Suppl B:93-98.
6. Curtin CD, Casey JR, Murray PC, Cleary CT, Hoeger WJ, Marsocci SM, Murphy ML, Francis AB, Pichichero ME: Efficacy of cephalexin two vs. three times daily vs. cefadroxil once daily for streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2003, 42:519-526.
7. Blaser MJ, Klaus BD, Jacobson JA, Kasworm E, LaForce FM: Comparison of cefadroxil and cephalexin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1983, 24:163-167.
8. Weingarten C: Randomized, comparative study of oral cefadroxil and cephalexin in lower respiratory infections in adults. *J Antimicrob Chemother* 1982, 10 Suppl B:109-113.
9. Cooke DM, Garrett RT: A double-blind comparison of cephalexin and ampicillin in the treatment of bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1975, 1:99-103.
10. Mullinger BM, Foord RD: Cephalexin and oxytetracycline compared by double-blind trial in the treatment of bronchitis in general practice. *Curr Med Res Opin* 1974, 2:356-365.
11. Chen AE, Carroll KC, Diener-West M, Ross T, Ordun J, Goldstein MA, Kulkarni G, Cantey JB, Siberry GK: Randomized controlled trial of cephalexin versus clindamycin for uncomplicated pediatric skin infections. *Pediatrics* 2011, 127:573-580.
12. Powers RD, Schwartz R, Snow RM, Yarbrough DR, 3rd: Ofloxacin versus cephalexin in the treatment of skin, skin structure, and soft-tissue infections in adults. *Clin Ther* 1991, 13:727-736.
13. Parish LC, Routh HB, Miskin B, Fidelholtz J, Werschler P, Heyd A, Haverstock D, Church D: Moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of uncomplicated skin infections. *Int J Clin Pract* 2000, 54:497-503.
14. 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* 1997, 41:739-742.
15. Brumfitt W, Pursell R: Double-blind trial to compare ampicillin, cephalexin, co-trimoxazole, and trimethoprim in treatment of urinary infection. *Br Med J* 1972, 2:673-676.
16. Davies JA, Strangeways JE, Mitchell RG, Beilin LJ, Ledingham JG, Holt JM: Comparative double-blind trial of cephalexin and ampicillin in treatment of urinary infections. *Br Med J* 1971, 3:215-217.
17. Pedler SJ, Bint AJ: Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1985, 27:508-510.
18. Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB: Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011, 128:595-610.
19. Nelson JD, Howard JB, Shelton S: Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children. I. Antibiotic concentrations in suppurative synovial fluid. *J Pediatr* 1978, 92:131-134.
20. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, Kallio MJ, Osteomyelitis-Septic Arthritis Study G: Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a

short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. Clin Infect Dis 2009, 48:1201-1210.

21. Nelson JD, Bucholz RW, Kusmiesz H, Shelton S: Benefits and risks of sequential parenteral-oral cephalosporin therapy for suppurative bone and joint infections. J Pediatr Orthop 1982, 2:255-262.

22. Walker SH: Staphylococcal osteomyelitis in children. Success with cephaloridine-cephalexin therapy. Clin Pediatr (Phila) 1973, 12:98-100.

23. Matijevic S, Lazic Z, Kuljic-Kapulica N, Nonkovic Z: Empirical antimicrobial therapy of acute dentoalveolar abscess. Vojnosanit Pregl 2009, 66:544-550.

24. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, et al: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. J Am Dent Assoc 2008, 139 Suppl:3S-24S.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

#### Propriedades farmacodinâmicas

Testes in vitro demonstram que as cefalosporinas são bactericidas porque inibem a síntese da parede celular. A cefalexina mostrou ser ativa tanto in vitro como em infecções clínicas contra a maioria dos seguintes microrganismos, conforme relacionado no item “1. Indicações”.

**Aeróbios gram-positivos:** *Staphylococcus aureus*, (incluindo cepas produtoras de penicilinase); *Staphylococcus epidermidis* (cepas sensíveis a penicilinas); *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*.

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

Nota: Os estafilococos meticilino resistentes e a maioria das cepas de enterococos (*Enterococcus faecalis*) são resistentes às cefalosporinas, incluindo a cefalexina. Não é ativa contra a maioria das cepas de *Enterobacter sp*, *Morganella morganii* e *Proteus vulgaris*. A cefalexina não tem atividade contra as espécies de *Pseudomonas* ou *Acinetobacter calcoaceticus*.

**Testes de Sensibilidade - Técnicas de Difusão:** Os métodos quantitativos que requerem medidas de diâmetro de halos de inibição fornecem estimativas reproduzíveis da sensibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados, que foi recomendado para uso com discos de papel para testar a sensibilidade dos microrganismos à cefalexina, utiliza discos com 30µg de cefalotina. A interpretação do método correlaciona os diâmetros dos halos de

inibição obtidos com os discos com a concentração inibitória mínima (CIM) para cefalexina. Os relatórios de laboratório, dando resultados do teste de sensibilidade com disco único padrão, com um disco de cefalotina de 30µg devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

| <b>Diâmetro do halo (mm)</b> | <b>Interpretação</b> |
|------------------------------|----------------------|
| $\geq 18$                    | (S) Sensível         |
| 15 – 17                      | (I) Intermediário    |
| $\leq 14$                    | (R) Resistente       |

Um resultado “sensível” significa que o patógeno pode ser inibido pelas concentrações das substâncias antimicrobianas geralmente alcançáveis no sangue. Um resultado “intermediário” indica que o resultado deve ser considerado equivocado, e, se o microrganismo não apresentar sensibilidade a outros fármacos clinicamente alternativos, o teste deve ser então repetido. Esta classificação sugere uma possível indicação clínica nos locais do organismo onde o fármaco se concentra fisiologicamente ou em situações onde altas doses do fármaco podem ser usadas.

Esta classificação também abrange uma zona tampão que previne contrafactores técnicos que possam causar discrepâncias maiores na interpretação. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançáveis da substância antimicrobiana no sangue são insuficientes para serem inibitórias e que outra terapia deverá ser escolhida.

As medidas de CIM ou MCR e das concentrações alcançáveis das substâncias antimicrobianas podem ser úteis para orientar a terapia em algumas infecções (ver Farmacologia Clínica - informações sobre as concentrações alcançáveis nos locais da infecção e outras propriedades farmacocinéticas deste fármaco antimicrobiano).

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

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

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

| <b>CIM (µg/mL)</b> | <b>Interpretação</b> |
|--------------------|----------------------|
| $\leq 8$           | (S) Sensível         |
| 16                 | (I) Intermediário    |
| $\geq 32$          | (R) Resistente       |

A interpretação deve ser como a estabelecida acima para resultados usando métodos de difusão. Como com os métodos padrões de difusão, os métodos de diluição requerem o uso de microrganismos de controle em laboratório. A cefalotina padrão em pó deve fornecer os seguintes valores de CIM:



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

### **Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção:** A cefalexina é um ácido estável, podendo ser administrada sem considerar as refeições. É rapidamente absorvida após administração oral. Após doses de 250mg, 500mg e 1g, níveis sanguíneos máximos médios de aproximadamente 9, 18, e 32µg/mL, respectivamente, foram obtidos em uma hora. Níveis mensuráveis estavam presentes 6 horas após a administração.

**Distribuição:** A cefalexina se difunde facilmente para os tecidos, incluindo ossos, articulações e as cavidades pericárdica e pleural. Apenas 10 a 15% de uma dose fica ligado a proteínas plasmáticas.

**Biotransformação:** A cefalexina é excretada na urina por filtração glomerular e secreção tubular. Quase toda a dose recuperada na urina é terapeuticamente ativa.

**Eliminação:** A eliminação é predominantemente renal. A meia-vida é de aproximadamente 50 min, e isso aumenta com a redução da função renal. Os estudos demonstraram que mais de 90% do fármaco foi excretado inalterado na urina dentro de 8 horas. As concentrações máximas na urina durante este período foram de aproximadamente 1.000µg, 2.200µg e 5.000µg/mL, após doses de 250mg, 500mg e 1g, respectivamente.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Lexin é contraindicada a pacientes com alergia à cefalexina, às penicilinas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Antes de ser instituída a terapêutica com Lexin, deve-se pesquisar cuidadosamente quanto a reações anteriores de hipersensibilidade às cefalosporinas e às penicilinas. Os derivados da cefalosporina devem ser administrados cuidadosamente a pacientes alérgicos à penicilina.

Reações agudas graves de hipersensibilidade podem necessitar de uso de adrenalina ou outras medidas de emergência.

Há alguma evidência clínica e laboratorial de alergenidade cruzada parcial entre as penicilinas e as cefalosporinas. Foram relatados casos de pacientes que apresentaram reações graves (incluindo anafilaxia) a ambos os fármacos.

Qualquer paciente que tenha demonstrado alguma forma de alergia, particularmente a fármacos, deve receber antibióticos com cautela, não devendo haver exceção com cefalexina. Foi relatada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos de amplo espectro (incluindo os macrolídeos, penicilinas semissintéticas e cefalosporinas). Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia em associação ao uso de antibióticos.

Essas colites podem variar de gravidade leve a gravíssima. Casos leves de colites pseudomembranosas usualmente respondem somente com a interrupção do tratamento. Em casos de moderado a grave, medidas apropriadas devem ser tomadas.

**Gerais** - Os pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente para que qualquer reação adversa ou manifestação inusitada de idiosincrasia ao fármaco possa ser detectada. Se ocorrer uma reação alérgica ao Lexin, o medicamento deverá ser suspenso e o paciente tratado com

fármacos apropriados (por ex. adrenalina ou outras aminas pressoras, anti-histamínicos ou corticosteroides).

O uso prolongado de Lexin poderá resultar na proliferação de bactérias resistentes. A observação cuidadosa do paciente é essencial, se uma superinfecção ocorrer durante a terapia, deve-se tomar as medidas apropriadas.

Testes de Coombs diretos positivos foram relatados durante o tratamento com antibióticos cefalosporínicos. Em estudos hematológicos, nas provas de compatibilidade sanguínea para transfusão, quando são realizados testes minor de antiglobulina, ou nos testes de Coombs nos recém-nascidos, cujas mães receberam antibióticos cefalosporínicos antes do parto, deverá ser lembrado que um resultado positivo poderá ser atribuído ao fármaco.

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

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

Poderá ocorrer uma reação falso-positiva para glicose na urina com as soluções de Benedict ou Fehling ou com os comprimidos de Clinitest®, mas não com a Glico-fita® (papel para determinação aproximada de glicosúria).

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

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

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

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

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

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

**Este produto contém benzoato de sódio, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

As cefalosporinas só são ativas contra microrganismos em proliferação, não devem ser combinadas com antibióticos bacteriostáticos.

O uso combinado de cefalosporinas e anticoagulantes orais pode prolongar o tempo de protrombina.

A administração concomitante com certos medicamentos tais como aminoglicosídeos, outras cefalosporinas ou furosemida e diuréticos potentes semelhantes, pode aumentar o risco de nefrotoxicidade.

A cefalexina pode reduzir os efeitos de anticoncepcionais orais, por essa razão recomenda-se o uso adicional de métodos contraceptivos alternativos.

Uma interação potencial entre a cefalexina e a metformina pode resultar em acúmulo de metformina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ANTES DO PREPARO, ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C). PROTEGER DO CALOR E DA UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

**APÓS PREPARO, ARMAZENAR EM GELADEIRA (ENTRE 2°C E 8°C) POR 7 DIAS.**

**Características físicas e organolépticas:** Pó levemente amarelado homogêneo. Após reconstituição, suspensão levemente amarelada homogênea com aroma e sabor de cereja.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Lexin é administrado por via oral.

**Adultos** - As doses para adultos variam de 1 a 4g diários, em doses fracionadas. A dose usual para adultos é de 250mg a cada 6 horas. Para faringites estreptocócicas, infecções da pele e estruturas da pele e cistites não complicadas em pacientes acima de 15 anos de idade uma dose de 500mg pode ser administrada a cada 12 horas. O tratamento de cistites deve ser de 7 a 14 dias. Para infecções do trato respiratório causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* uma dose de 500mg deve ser administrada a cada 6 horas. Para infecções mais graves ou aquelas causadas por microrganismos menos sensíveis poderão ser necessárias doses mais elevadas.

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

Exemplos de doses de Lexin suspensão oral 250mg/5mL para adultos:

-250mg corresponde a 5mL;

-500mg corresponde a 10mL;

-1g corresponde a 20mL.

**Idosos** - A dosagem é como a de adultos. A dosagem deve ser reduzida caso a função renal fique acentuadamente comprometida.

**Crianças** - a dose diária recomendada para crianças é de 25 a 50mg/kg em doses fracionadas.

Para faringites estreptocócicas em pacientes com mais de um ano de idade, infecções do trato urinário leves e não complicadas e infecções da pele e estruturas da pele, a dose diária total poderá ser fracionada e administrada a cada 12 horas.

Exemplos de doses de Lexin suspensão oral 250mg/5mL, conforme o peso da criança:

**Dose de 25mg/kg/dia:**

-A criança com 20kg de peso deve tomar 2,5mL, quatro vezes ao dia ou 5,0mL, duas vezes ao dia.

-A criança com 40kg de peso deve tomar 5,0mL, quatro vezes ao dia ou 10,0mL, duas vezes ao dia.

**Dose de 50mg/kg/dia:**

-A criança com 20kg de peso deve tomar 5,0mL, quatro vezes ao dia ou 10,0mL, duas vezes ao dia.

-A criança com 40kg de peso deve tomar 10,0mL, quatro vezes ao dia ou 20,0mL, duas vezes ao dia.

Pacientes com comprometimento de função renal, reduza a dosagem caso a função renal fique acentuadamente comprometida.

Nas infecções graves, a dose pode ser dobrada.

No tratamento da otite média, os estudos clínicos demonstraram que são necessárias doses de 75 a 100mg/kg/dia em 4 doses divididas.

No tratamento de infecções causadas por estreptococos beta-hemolíticos (bactérias), a dose deverá ser administrada por 10 dias, no mínimo.

Recomendações para preparar Lexin - coloque água (temperatura ambiente) até a marca indicada no rótulo e agite levemente o frasco; se necessário complete novamente com água até a marca; tampe e agite bem o frasco.

**Agite o frasco de Lexin suspensão oral para cima e para baixo por aproximadamente 20 segundos todas as vezes que for utilizar o produto.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Foram observadas as seguintes reações adversas, das comuns para as muitas raras com o uso da cefalexina:

**Muito comuns** ( $\geq 1/10$ );

**Comuns** ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ );

**Incomuns** ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ );

**Raros** ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ );

**Muito raros** ( $<1/10.000$ );

**Desconhecidos** (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

### **Infecções e infestações**

**Raros:** Vaginite

**Desconhecidos:** Candidíase vaginal

### **Distúrbios sanguíneos e de sistema linfático**

**Incomuns:** Eosinofilia

**Raros:** Neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica

### **Distúrbios do sistema imune**

**Raros:** Reação anafilática

### **Distúrbios psiquiátricos**

**Desconhecidos:** Alucinações, agitação, confusão

### **Distúrbios do sistema nervoso**

**Raros:** Cefaleia, tontura

### **Distúrbios gastrintestinais**

**Comuns:** Diarreia, náusea

**Raros:** Dor abdominal, vômito, dispepsia, colite pseudomembranosa

### **Distúrbios hepatobiliares**

**Raros:** Hepatite, icterícia colestática

### **Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo**

**Incomuns:** Exantema, urticária, prurido

**Raros:** Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, prurido genital e anal

### **Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo**

**Desconhecidos:** Artralgia, artrite

### **Distúrbios renais e urinários**

**Raros:** Nefrite intersticial reversível

### **Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários**

**Raros:** Secreção vaginal

## **Distúrbios gerais e afecções em local de administração**

**Muito raros:** Fadiga

### **Investigações**

**Incomuns:** Aumento em AST e ALT (reversível)

**Desconhecidos:** Teste de Coombs direto positivo. Reação falso-positiva a glicose na urina

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

## **10. SUPERDOSE**

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

**Tratamento** - Ao tratar uma superdose, considerar a possibilidade de superdose de múltiplos fármacos, interação entre fármacos e cinética inusitada do fármaco no paciente.

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

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

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

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

A DL<sub>50</sub> oral da cefalexina em ratos é de 5.000mg/kg.

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

## **DIZERES LEGAIS**

Registro nº 1.0370.0647

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

**Registrado e produzido por:**

**LABORATÓRIO TEUTO**

**BRASILEIRO S/A.**

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO



**SAC** | 0800 62 18 001  
**teuto.com.br**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 23/11/2015                    | 1015499/15-0      | 10457 -<br>SIMILAR –<br>Inclusão Inicial<br>de Texto de Bula<br>- RDC – 60/12                                    | 23/11/2015                                   | 1015499/15-0      | 10457 -<br>SIMILAR –<br>Inclusão Inicial<br>de Texto de Bula<br>- RDC – 60/12                                    | 23/11/2015        | Versão inicial                  | VPS              | -50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 60mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 100mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 150mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 60mL + 50 cp<br>med (emb hosp).<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 100mL + 50<br>cp med (emb hosp).<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 150mL + 50<br>cp med (emb hosp). |
| 23/11/2015                    | 1015349/15-7      | 10756 -<br>SIMILAR -<br>Notificação de<br>alteração de texto<br>de bula para<br>adequação à<br>intercambialidade | 23/11/2015                                   | 1015349/15-7      | 10756 -<br>SIMILAR -<br>Notificação de<br>alteração de texto<br>de bula para<br>adequação à<br>intercambialidade | 23/11/2015        | Identificação do<br>Medicamento | VPS              | -50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 60mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 100mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 150mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 60mL + 50 cp<br>med (emb hosp).<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 100mL + 50<br>cp med (emb hosp).<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 150mL + 50<br>cp med (emb hosp). |

|            |              |                                                                                        |            |              |                                                                                        |            |                                                                                                |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17/03/2017 | 0432599/17-1 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 17/03/2017 | 0432599/17-1 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 17/03/2017 | 7. Cuidados de<br>armazenamento do<br>medicamento                                              | VPS | -50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 60mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 100mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 150mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 60mL + 50 cp<br>med (emb hosp).<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 100mL + 50<br>cp med (emb hosp).<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 150mL + 50<br>cp med (emb hosp). |
| 21/02/2018 | 0132487/18-0 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 21/02/2018 | 0132487/18-0 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 21/02/2018 | 7. Cuidados de<br>armazenamento do<br>medicamento                                              | VPS | -50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 100mL + cp med.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 21/09/2021 | 3736295/21-9 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 21/09/2021 | 3736295/21-9 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 21/09/2021 | Apresentações<br>8. Posologia e modo<br>de usar<br>9. Reações adversas<br>Dizeres legais (SAC) | VPS | -50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 60mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 100mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 150mL + cp med.<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 60mL + 50 cp<br>med (emb hosp).<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 100mL + 50<br>cp med (emb hosp).<br>-50mg/mL pó p/ sus or<br>cx 50 fr x 150mL + 50<br>cp med (emb hosp). |
| 05/09/2024 | -            | 10450 -<br>SIMILAR –                                                                   | 05/09/2024 | -            | 10450 -<br>SIMILAR –                                                                   | 05/09/2024 | Apresentação<br>5. Advertências e                                                              | VPS | -50mg/mL pó p/ sus or<br>ct fr x 100mL + cp med.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|  |  |                                                                |  |  |                                                                |  |                                                                                   |  |  |
|--|--|----------------------------------------------------------------|--|--|----------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|  |  | Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 |  |  | Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 |  | precauções<br>7. Cuidados de<br>armazenamento do<br>medicamento<br>Dizeres legais |  |  |
|--|--|----------------------------------------------------------------|--|--|----------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------|--|--|