ceftriaxona dissódica hemieptaidratada

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

Antibióticos do Brasil

Pó para solução injetável
1 g

ceftriaxona dissódica hemieptaidratada
"Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999"

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: ceftriaxona dissódica hemieptaidratada

APRESENTAÇÕES

ceftriaxona 1 g: pó para solução injetável.
Embalagem com 50 frascos-ampola.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1,193 g de ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona.
Cada frasco-ampola contém 82,9 mg de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de infecções causadas por microrganismos suscetíveis à ceftriaxona, como:
- Sepse;
- Meningite;
- Borreliose de Lyme disseminada (estágios iniciais e tardios da doença) (doença de Lyme);
- Infecções intra-abdominais (peritonites, infecções do trato gastrintestinal e biliar);
- Infecções ósseas, articulares, tecidos moles, pele e feridas;
- Infecções em pacientes imunocomprometidos;
- Infecções renais e do trato urinário;
- Infecções do trato respiratório, particularmente pneumonia e infecções otorrinolaringológicas;
- Infecções genitais;
- Profilaxia perioperatória de infecções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com ceftriaxona é eficaz em infecções de gravidade variável, incluindo a sepse neonatal e em adultos, causadas por microrganismos suscetíveis.[36, 11, 39]

É indicada no tratamento empírico da meningite em crianças acima de 1 ano associado à ampicilina.[9] Sua eficácia em adultos é comparável à da associação ampicilina e cloranfenicol[12] e, em crianças, aos seguintes antibióticos: cloranfenicol, ampicilina (isolados ou em associação), cefepima e cefotaxima, com a vantagem de posologia apenas uma vez ao dia.[9, 33,30]

No tratamento das infecções respiratórias agudas ou crônicas agudizadas sua eficácia é observada em crianças, adultos e idosos, na pneumonia comunitária e hospitalar, de gravidade variável, e em casos graves.[31, 15, 10, 19, 4, 23]

Seu uso em dose única no tratamento da otite média aguda em crianças tem eficácia similar à do tratamento com amoxicilina durante 7 a 10 dias, associação amoxicilina e ácido clavulânico e sulfametoxazol e trimetoprima, e tem sua indicação como alternativa quando a aderência ao tratamento for questionável.[38, 5, 3]

A ceftriaxona mostrou-se eficaz no tratamento das infecções renais e do trato urinário não complicadas e complicadas.[4, 18] Sua eficácia e segurança também foram demonstradas em mulheres grávidas,[40] crianças e adolescentes.[21]

No tratamento da peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos, ocorre cura bacteriológica de até 100% em 48 horas.[14] Na febre tifoide seu uso é seguro e eficaz, em adultos e crianças, comparável ao cloranfenicol.[27] Nas diarreias causadas por *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* e *Campylobacter*, em crianças, tem eficácia similar quando comparado ao ciprofloxacino.[22]

Sua eficácia também é observada no tratamento empírico de infecções bacterianas em crianças e adultos imunocomprometidos com neutropenia febril e câncer.[17, 25, 1] Nesses pacientes, o uso de ceftriaxona diária, uma vez ao dia, é mais custo efetivo do que a ceftazidima, três doses ao dia, ambos em associação à amicacina.[32, 1]

Na profilaxia perioperatória de infecções, sua administração em dose única no pré-operatório tem eficácia superior ou igual a outros antibióticos administrados em múltiplas doses. É superior à associação de gentamicina e metronidazol em cirurgias intestinais[28] e a cefoxitina, em cirurgias abdominais.[29] Em relação à cefepima (esta também em dose única), a eficácia nas cirurgias colorretais é semelhante.[41] Nas cirurgias ginecológicas, biliares e cardiovasculares, a eficácia de sua administração em dose única é similar a cefazolina em múltiplas doses.[16, 20, 35] Nas

cirurgias mamárias, observou-se menor incidência de infecção pós-operatória quando comparado a ceftazidima.[37] Nas cirurgias ortopédicas, sua eficácia é semelhante à de cefuroxima.[26]

Na profilaxia de infecção após trauma penetrante, a administração precoce (dentro de 2 horas) de ceftriaxona 2 g em dose única tem eficácia semelhante ao uso da cefoxitina na dose de 2 g, 3 vezes ao dia por 3 dias, associado a um menor custo de tratamento.[34]

A eficácia da ceftriaxona em dose única no tratamento do cancroide é similar à azitromicina.[24] Sua associação com doxiciclina é tão eficaz quanto a associação clindamicina e ciprofloxacino no tratamento da doença inflamatória pélvica.[2]

No tratamento da doença de Lyme, mostra-se superior à penicilina e pode ser considerada droga de escolha.[6, 7, 8]

No tratamento das celulites, sua eficácia é comparável a cefazolina.[13]

Referências Bibliográficas:

1. Ariffin H, Arasu A, Mahfuzah M et al: Single-daily ceftriaxone plus amikacin versus thrice-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. J Paediatr Child Health 2001: 37:38-43.
2. Arrendondo JL, Diaz V, Gaitan H et al: Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. Clin Infect Dis 1997; 24:170-178.
3. Barnett E, Teele D, Klein J et al: Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. Pediatrics 1997; 99:23-28.
4. Brogden RN & Ward A: Ceftriaxone: a reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. Drugs 1988; 35:604-645.
5. Cohen R, Navel M, Grunberg J et al: One dose ceftriaxone vs ten days of amoxicillin/clavulanate therapy for acute otitis media: clinical efficacy and change in nasopharyngeal flora. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:403-409.
6. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H et al: Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. J Infect Dis 1987; 155:1322-1325.
7. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ et al: Treatment of late Lyme borreliosis - randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1:1191-1194.
8. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ et al: Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated lyme disease. N Engl J Med 1997; 337:289-294.
9. Feigin RD, McCracken GH & Klein JO: Diagnosis and management of meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:785-814.
10. Garber GE, Auger P, Chan RMT et al: A multicenter, open comparative study of parenteral cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of nosocomial lower respiratory tract infections. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15:85-88.
11. Ghosen V, Chamali R, Bar-Moshe O et al: Clinical study of Rocephin(R), a 3rd generation cephalosporin in various septicaemias. Chemotherapy 1981; 27(suppl 1):100-103.
12. Girgis NI, Abu El Ella AH, Farid Z et al: Ceftriaxone alone compared to ampicillin and chloramphenicol in the treatment of bacterial meningitis. Chemotherapy 1988; 34:16-20.
13. Goldstein NH, Topiel MS, Ehrlich A et al: A comparative study of ceftriaxone vs cefazolin in the treatment of cellulitis. Curr Ther Res 1984; 36:653-657.
14. Gomez-Jimenez J, Ribera E, Gasser I et al: Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1587-1592.
15. Grossman RF, Campbell DA, Landis SJ et al: Treatment of community- acquired pneumonia in the elderly: the role of cefepime, a fouth-generation cephalosporin. J Antimicrob Chemother 1999; 43:549-554.
16. Hemsell DL, Menon MO & Friedman AJ: Ceftriaxone or cefazolin prophylaxis for the prevention of infection after vaginal hysterectomy. Am J Surg 1984; 148(Suppl 4a):22-26.
17. Hoepelman IM, Rozenberg-Arska M & Verhoef J: Comparison of once daily ceftriaxone with gentamicin plus cefuroxime for treatment of serious bacterial infections. Lancet 1988; 1:1305-1309.
18. Iravani A & Richard GA: Single-dose ceftriaxone versus multiple-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of acute urinary tract infections. Antimicrob Agents Chemother 1985; 27:158-161.
19. Keller R & Humair L: Treatment of severe lower respiratory tract infections with ceftriaxone (Ro 13-9904): a pilot study. Chemotherapy 1981; 27(suppl 1):93-99.
20. Kellum JM Jr, Gargano S, Gorbach SL et al: Antibiotic prophylaxis in high-risk biliary operations: multicenter trial of single preoperative ceftriaxone versus multidose cefazolin. Am J Surg 1984; 148(Suppl 4a):15-18.
21. Komoroski EM, Lensing SY, Portilla MG et al: Single-dose intramuscular ceftriaxone for the treatment of uncomplicated cystitis in children and adolescents. Curr Ther Res 1999; 60(11):580-594.
22. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L et al: Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. Pediatr Infect Dis 2000; 19(11):1060-1067.
23. Mangi RJ, Peccerillo, Ryan J et al: Cefoperazone versus ceftriaxone monotherapy on nosocomial pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15:441-447.
24. Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD et al: Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. Clin Infect Dis 1995; 21:409-414.

25. Menichetti F, Del Favero A, Bucaneve G et al: Ceftriaxone versus aztreonam plus cefazolin for infections in cancer patients with adequate neutrophil counts. Infection 1990; 18:166-169.
26. Meyer JM: Comparative study of ceftriaxone and cefuroxime for perioperative prophylaxis in orthopedic surgery. Am J Surg 1984; 148:27-29.
27. Moosa A & Rubidge CJ: Once daily ceftriaxone vs chloramphenicol for treatment of typhoid fever in children. Pediatr Infect Dis J 1989; 8:696-699.
28. Morris WT: Ceftriaxone is more effective than gentamicin/metronidazole prophylaxis in reducing wound and urinary tract infections after bowel operations: results of a controlled, randomized, blind critical trial. Dis Colon Rectum 1993; 36:826-833.
29. Morris WT: Effectiveness of ceftriaxone versus cefoxitin in reducing chest and wound infections after upper abdominal operations. Am J Surg 1994; 167:391-395.
30. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV et al: Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Lancet 1989; 1:1281-1287.
31. Rascio N, Marseglia GL & Ugazio AG: The treatment of pneumonia in children: ceftriaxone v amoxicillin plus tobramycin--an open trial. Clin Trials J 1985; 22:401-404.
32. Rossini F, Pioltelli P, Bolis S et al: Ceftriaxone/amikacin vs ceftazidime/amikacin as empirical therapy for fever in patients with haematological malignancy and severe granulocytopenia. Clin Drug Invest 1998; 15(5):425-433.
33. Saez-Llorens X & O'Ryan M: Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20(3):356-361.
34. Schmidt-Matthiesen A, Roding H, Windolf J et al: A prospective, randomized comparison of single-vs multiple-dose antibiotic prophylaxis in penetrating trauma. Chemotherapy 1999; 45:380-391.
35. Soteriou M, Recker F, Geroulanos S et al: Perioperative antibiotic prophylaxis in cardiovascular surgery: a prospective randomized comparative trial of cefazolin versus ceftriaxone. World J Surg 1989; 13:798-802.
36. Stone HH, Mullins RJ, Strom PR et al: Ceftriaxone versus combined gentamicin and clindamycin for polymicrobial surgical sepsis. Am J Surg 1984; 148:30-34.
37. Thomas R, Alvino P, Cortino GR et al: Long-acting versus short-acting cephalosporins for preoperative prophylaxis in breast surgery: a randomized double-blind trial involving 1,766 patients. Chemotherapy 1999; 45:217-223.
38. Varsano I, Frydman M, Amir J et al: Single intramuscular dose of ceftriaxone as compared to 7-day amoxicillin therapy for acute otitis media in children. Chemotherapy 1988; 34:39-46.
39. Wiese G: Treatment of neonatal sepsis with ceftriaxone/gentamicin and with azlocillin/gentamicin: a clinical comparison of efficacy and tolerability. Chemotherapy 1988; 34:158-163.
40. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L et al: A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol 1998; 92:249-253.
41. Zanella E, Rulli F & The 230 Study Group: A multicenter randomized trial of prophylaxis with intravenous cefepime + metronidazole or ceftriaxone + metronidazole in colorectal surgery. J Chemother 2000; 12(1):63-71.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de Ação

A atividade bactericida da ceftriaxona deve-se à inibição da síntese da parede celular. A ceftriaxona, *in vitro*, é ativa contra um amplo espectro de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, sendo altamente estável à maioria das betalactamases, tanto cefalosporinases quanto penicilinases desses microrganismos. A ceftriaxona é normalmente ativa *in vitro* contra os seguintes microrganismos e suas respectivas infecções:

Aeróbios Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (suscetíveis à meticilina), *Staphylococci coagulase-negativo, Streptococcus pyogenes* (Beta-hemolítico grupo A), *Streptococcus agalactiae* (Beta-hemolítico grupo B), *Streptococci beta-hemolítico* (grupo não-A ou B), *Streptococcus viridans. Streptococcus pneumoniae.*

Obs: os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes às cefalosporinas, inclusive à ceftriaxona. Em geral, *Enterococos faecalis*, *Enterococos faecium* e *Listeria monocytogenes* também são resistentes.

Aeróbios Gram-negativos: *Acinetobacter lwoffi, Acinetobacter anitratus* (principalmente *Acinetobacter baumanii*)*, *Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes odorans,* Bactéria *Alcaligenes-like, Borrelia burgdorferi, Capnocytophaga spp., Citrobacter diversus* (incluindo *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes*, Enterobacter cloacae*, Enterobacter spp.* (outros)*, *Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae**, *Moraxella catarrhalis* (antiga *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis, Moraxella spp.* (outras), *Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus penneri*, Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens*, Pseudomonas* spp. (outras)*, *Providentia rettgeri*, Providentia* spp. (outras), *Salmonella typhi, Salmonella* spp. (não tifoide), *Serratia marcescens*, Serratia* spp. (outras)*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica, Yersinia* spp. (outras).

*Alguns isolados dessas espécies são resistentes à ceftriaxona, principalmente por causa da produção de betalactamase codificada cromossomicamente.

** Alguns isolados dessas espécies são resistentes por causa da produção de betalactamase de espectro ampliado mediada por plasmídeo.

Obs.: muitas cepas de microrganismos anteriormente mencionados que apresentam resistência a outros antibióticos, como amino e ureidopenicilina, cefalosporinas mais antigas e aminoglicosídeos, são suscetíveis à ceftriaxona. *Treponema pallidum* é suscetível à ceftriaxona *in vitro* e em experimentação animal. Trabalhos clínicos indicam que tanto a sífilis primária como a secundária respondem bem ao tratamento com ceftriaxona. Com poucas exceções clínicas, isolados de *P. aeruginosa* são resistentes à ceftriaxona.

Microrganismos anaeróbicos: *Bacteroides* spp. (sensíveis à bile)*, *Clostridium* spp. (exceto *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (outros), *Gaffkia anaerobica* (anteriormente *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.
* Alguns isolados dessa espécie são resistentes por causa da produção de betalactamase.
Obs: muitas cepas de *Bacteroides* spp. produtoras de betalactamases (especialmente *B. fragillis*) são resistentes. *Clostridium difficile* é resistente.

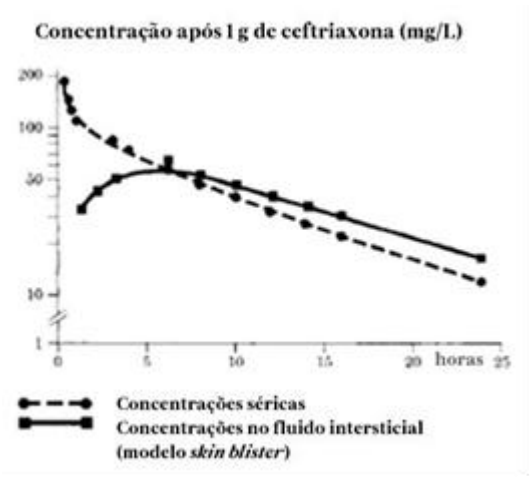
A suscetibilidade à ceftriaxona pode ser determinada por meio do teste de difusão com disco ou do teste de diluição com ágar ou caldo que utilizam técnicas padronizadas para testes de suscetibilidade como as recomendadas pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS). O NCCLS fornece os seguintes parâmetros para a ceftriaxona:
Teste de suscetibilidade por diluição (concentrações inibitórias em mg/L): suscetível = 8 mg/L; moderadamente suscetível 16 - 32 mg/L; resistentes = 64 mg/L.
Teste de suscetibilidade por difusão usando disco com 30 mcg de ceftriaxona (diâmetro da zona de inibição em mm): suscetível = 21 mm, moderadamente suscetível = 20 - 14 mm, resistentes = 13 mm.

Os microrganismos devem ser testados com os discos de ceftriaxona, uma vez que ficou demonstrado *in vitro*, que a ceftriaxona é ativa contra certas cepas que se mostraram resistentes em discos da classe cefalosporina.
Quando as normas recomendadas pelo NCCLS não estão disponíveis, podem-se utilizar outras normas bem padronizadas de suscetibilidade e interpretação dos testes.

Farmacocinética
A farmacocinética da ceftriaxona não é linear, e todos os parâmetros farmacocinéticos básicos, exceto a meia vida de eliminação, são dependentes da dose se baseados nas concentrações totais do fármaco, aumentando menos do que proporcionalmente com a dose. A não linearidade é devida à saturação da ligação com as proteínas plasmáticas e é observada, portanto, para a ceftriaxona plasmática total, mas não para a ceftriaxona livre (não ligada).

Absorção
A ceftriaxona é administrada como uma injeção intramuscular ou como uma injeção IV ou infusão.
A concentração plasmática máxima depois de dose intramuscular única de 1 g é de cerca de 81 mg/L e é alcançada em 2 - 3 horas após administração. As áreas sob as curvas de concentração plasmática x tempo, após administração IM e IV, são equivalentes. Isso significa que a biodisponibilidade da ceftriaxona após administração IM é de 100%. Após a administração intravenosa em *bolus* de 500 mg e 1 g de ceftriaxona, o pico plasmático médio dos níveis de ceftriaxona é aproximadamente 120 e 200 mg/L, respectivamente. Após infusão intravenosa de 500 mg, 1 g e 2 g de ceftriaxona, os níveis plasmáticos de ceftriaxona são aproximadamente 80, 150 e 250 mg/L, respectivamente. Após injeção intramuscular, o pico plasmático médio dos níveis de ceftriaxona é metade do valor observado após administração intravenosa de uma dose equivalente.

Distribuição
O volume de distribuição da ceftriaxona é de 7 a 12 litros. A ceftriaxona mostrou excelente penetração tissular e nos líquidos orgânicos após dose de 1 – 2 g. Alcança concentrações bem acima da concentração inibitória mínima contra a maioria dos patógenos responsáveis pela infecção e é detectável por mais de 24 horas em mais de 60 tecidos ou líquidos orgânicos, incluindo pulmões, coração, fígado e vias biliares, amígdalas, ouvido médio, mucosa nasal, ossos e fluidos cérebro-espinhal, pleural, prostático e sinovial.
Na administração intravenosa, a ceftriaxona difunde-se rapidamente para o líquido intersticial, onde a concentração bactericida contra organismos suscetíveis é mantida por 24 horas (vide figura).



Ligação proteica
A ceftriaxona liga-se de modo reversível à albumina. A ligação com proteínas plasmáticas é aproximadamente 95% em concentrações plasmáticas menores que 100 mg/L. Essa ligação é saturável e a porção ligada diminui com o aumento da concentração (até 85% em concentrações de 300 mg/L).

Penetração em tecidos específicos

A ceftriaxona atravessa meninges e essa penetração é maior em meninges inflamadas. A média das concentrações de pico de ceftriaxona no líquido cefalorraquidiano (LCR) reportada corresponde a até 25% dos níveis plasmáticos em pacientes com meningite bacteriana comparada com 2% de níveis plasmáticos em pacientes com meninges não inflamadas. As concentrações de pico de ceftriaxona no LCR são atingidas em, aproximadamente, quatro a seis horas após injeção intravenosa.
A ceftriaxona atravessa a placenta e é excretada pelo leite em baixas concentrações.

Metabolização
A ceftriaxona não é metabolizada sistemicamente, mas convertida a metabólitos microbiologicamente inativos pela flora intestinal.

Eliminação: a depuração total do plasma é 10 - 22 mL/min. A depuração renal é 5 - 12 mL/min.
Em adultos, cerca de 50% - 60% de ceftriaxona é excretada sob a forma inalterada na urina, enquanto 40% – 50% são excretados sob a forma inalterada na bile. A meia-vida de eliminação em adultos sadios é de, aproximadamente, 8 horas.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

População Pediátrica: a meia-vida da ceftriaxona é prolongada em neonatos. Em pacientes desde o nascimento até 14 dias de idade, os níveis de ceftriaxona livre podem ser aumentados por fatores como a filtração glomerular reduzida e a ligação proteica alterada. Durante a infância, a meia-vida é menor que em neonatos ou adultos. A depuração plasmática e o volume de distribuição da ceftriaxona total são maiores em neonatos, lactentes e crianças do que em adultos.

População Geriátrica: em indivíduos idosos, com mais de 75 anos, a média de meia-vida de eliminação é cerca de 2 a 3 vezes mais longa que em pacientes adultos.

Insuficiência renal em pacientes com insuficiência renal, a farmacocinética da ceftriaxona é minimamente alterada, sendo a meia-vida de eliminação apenas discretamente aumentada (menos que duas vezes), mesmo em pacientes com insuficiência renal grave. O modesto aumento na meia-vida em pacientes com insuficiência renal é devido ao aumento compensatório na depuração não renal, originado por uma redução na ligação proteica e por aumento correspondente na depuração não renal da ceftriaxona total.

Insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática, a farmacocinética da ceftriaxona é minimamente alterada, sendo a meia-vida de eliminação apenas discretamente aumentada (menos que duas vezes).
Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação da ceftriaxona não é aumentada, por causa de um aumento compensatório na depuração renal. Isto ocorre também por causa de um aumento na fração de ceftriaxona livre no plasma, que contribui para o aumento paradoxal observado na depuração de ceftriaxona total, paralelamente a um aumento do volume de distribuição.

Segurança não clínica
Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose aguda e repetida, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva.

Carcinogenicidade
Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de ceftriaxona.

Genotoxicidade
Nenhuma evidência de mutagenicidade foi encontrada *in vitro* ou *in vivo*.

Toxicidade reprodutiva
Estudos reprodutivos em animais não demostraram evidência de embriotoxicidade, fetotoxicidade, teratogenicidade, no nascimento ou no desenvolvimento perinatal e pós-natal. Em primatas, não foi observada embriotoxicidade ou teratogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade: ceftriaxona dissódica é contraindicada a pacientes com conhecida hipersensibilidade à ceftriaxona, a qualquer um dos excipientes da formulação ou a qualquer outro cefalosporínico. Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade à penicilina e outros agentes betalactâmicos podem apresentar maior risco de hipersensibilidade à ceftriaxona (vide item "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipersensibilidade**").

Lidocaína: contraindicações à lidocaína devem ser excluídas antes da administração de injeções intramusculares de ceftriaxona, nas quais a solução de lidocaína deve ser utilizada como solvente. Favor consultar as contraindicações descritas na bula da lidocaína. Soluções de ceftriaxona que contêm lidocaína nunca devem ser administradas por via intravenosa.

Neonatos prematuros: ceftriaxona dissódica é contraindicada a neonatos prematuros com idade pós-menstrual (idade corrigida) de até 41 semanas (idade gestacional + idade cronológica).

Recém-nascidos com hiperbilirrubinemia: recém-nascidos com hiperbilirrubinemia não devem ser tratados com ceftriaxona. Estudos *in vitro* mostraram que a ceftriaxona pode deslocar a bilirrubina de sua ligação com a albumina sérica, levando a um possível risco de encefalopatia bilirrubínica nesses pacientes.

Neonatos e soluções intravenosas que contém cálcio: ceftriaxona dissódica é contraindicada a neonatos (≤ 28 dias) caso eles requeiram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV que contêm cálcio, incluindo infusão contínua de cálcio como a nutrição parenteral, por causa do risco de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide itens "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**", "**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**" e "**REAÇÕES ADVERSAS – Interação com cálcio**").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade: assim como para todos os agentes antibacterianos betalactâmicos, reações de hipersensibilidade sérias e, ocasionalmente, fatais foram reportadas em pacientes tratados com ceftriaxona dissódica (vide item "**REAÇÕES ADVERSAS**"). No caso de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com ceftriaxona dissódica deve ser descontinuado imediatamente e medidas de emergência adequadas devem ser iniciadas. Antes do início do tratamento, deve-se concluir se o paciente apresenta histórico de reações de hipersensibilidade à ceftriaxona, outros cefalosporínicos ou qualquer outro tipo de agente betalactâmico. Deve-se tomar precauções, caso ceftriaxona dissódica seja administrada em pacientes com histórico de hipersensibilidade a outros agentes betalactâmicos. Casos de síndrome de Kounis foram relatados em pacientes tratados com ceftriaxona. A síndrome de Kounis é definida como manifestações cardiovasculares secundárias a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade, associadas à constrição das artérias coronárias e que podem potencialmente levar ao infarto do miocárdio.

Anemia hemolítica: anemia hemolítica imune mediada foi observada em pacientes que receberam antibacterianos da classe das cefalosporinas, incluindo ceftriaxona dissódica. Casos graves de anemia hemolítica, incluindo óbitos, foram relatados durante o tratamento em adultos e crianças. Caso um paciente desenvolva anemia durante o uso de ceftriaxona, o diagnóstico de uma anemia associada à cefalosporina deve ser considerado e o uso da ceftriaxona interrompido até que a etiologia seja determinada.

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD): CDAD foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo ceftriaxona dissódica, 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* hiperprodutoras de toxina 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 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.

Superinfecções: superinfecções com os microrganismos não suscetíveis podem ocorrer como com outros agentes antibacterianos.
Precipitados de ceftriaxona cálcica: precipitados de ceftriaxona cálcica na vesícula biliar foram observados durante exames ultrassonográficos em pacientes que, particularmente, estavam recebendo doses de ceftriaxona iguais ou superiores a 1 g/dia. A probabilidade de surgimento desses precipitados, aparentemente, é maior em pacientes pediátricos. Os precipitados desaparecem após descontinuação do tratamento com ceftriaxona dissódica e são raramente sintomáticos. Em casos sintomáticos, o gerenciamento não cirúrgico conservador é recomendado e a descontinuação do tratamento com ceftriaxona dissódica deve ser considerada pelo médico com base na avaliação individual do risco-benefício. À luz da evidência científica atual, não foram observados casos de precipitações intravasculares em pacientes, exceto em recém-nascidos tratados com ceftriaxona e soluções ou produtos que contenham cálcio. No entanto, ceftriaxona dissódica não deve ser misturada ou administrada simultaneamente com soluções ou produtos que contenham cálcio, a qualquer paciente, mesmo por diferentes cateteres ou acessos venosos para infusão (vide itens "**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**" e "**REAÇÕES ADVERSAS**").

Pancreatite: casos de pancreatite, possivelmente de etiologia biliar obstrutiva, foram raramente relatados em pacientes tratados com ceftriaxona dissódica. A maior parte desses pacientes apresentava fatores de risco para estase / aglutinação biliar, como tratamento prévio intenso, doença grave e nutrição parenteral total. O papel de fator desencadeante ou de cofator de ceftriaxona dissódica relacionado à precipitação biliar não pode ser descartado.

Monitoramento hematológico: durante tratamentos prolongados, hemograma completo deve ser feito regularmente.

A ceftriaxona dissódica reconstituída com solução de lidocaína deve ser administrado somente por via intramuscular. Nunca administre ceftriaxona dissódica reconstituída com solução de lidocaína por via intravenosa.

Comprometimento da fertilidade
Nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina foi detectado.

Gravidez e lactação
Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Apesar dos estudos não demonstrarem defeitos físicos no feto ou indução de mutação genética, é necessário cautela nos três primeiros meses de gestação, a não ser em casos absolutamente necessários.
A ceftriaxona atravessa a barreira placentária. A segurança durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos.
Estudos de reprodução em animais não evidenciaram embrio ou fetotoxicidade nem teratogenicidade, ou eventos adversos sobre a fertilidade (tanto masculina quanto feminina), o nascimento ou o desenvolvimento peri ou pós-natal. Em primatas, não foi observada embriotoxicidade ou teratogenicidade.

Lactação
Como a ceftriaxona é excretada no leite humano em baixas concentrações, é recomendada cautela em mulheres que amamentam.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Uso geriátrico
As doses para adultos não precisam ser alteradas para pacientes geriátricos.

Uso em pacientes pediátricos
A segurança e a eficácia de ceftriaxona dissódica em recém-nascidos, lactentes e crianças foram estabelecidas para as doses descritas no item "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**". Estudos mostraram que a ceftriaxona, assim como outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica. A ceftriaxona dissódica não é recomendada para neonatos, especialmente prematuros, que apresentem risco de desenvolver encefalopatia por causa da hiperbilirrubinemia (vide item "**CONTRAINDICAÇÕES**").

Insuficiência hepática e renal
Vide item "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**".

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Durante o tratamento com ceftriaxona dissódica, efeitos indesejados podem ocorrer (por exemplo, tontura), os quais podem influenciar a habilidade de dirigir e operar máquinas (vide item "**REAÇÕES ADVERSAS**"). Pacientes devem ser cautelosos ao dirigir ou operar máquinas.

Até o momento não há informações de que ceftriaxona possa causar *doping*.

Este medicamento contém 82,9 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Até o momento, não se observaram alterações da função renal após administração simultânea de doses elevadas de ceftriaxona dissódica e potentes diuréticos, como a furosemida.
Há evidências conflitantes sobre o potencial aumento na toxicidade renal dos aminoglicosídeos, quando administrados com cefalosporinas. O monitoramento dos níveis de aminoglicosídeos e da função renal descritos na prática clínica deve ser rigorosamente cumprido, quando houver administração em combinação com ceftriaxona dissódica.
A ceftriaxona dissódica não apresentou efeito similar ao provocado pelo dissulfiram após administração de álcool.
A ceftriaxona não contém o radical N-metiltiotetrazol, que está associado a uma possível intolerância ao álcool e a sangramentos observados com outras cefalosporinas.
A probenecida não tem influência sobre a eliminação de ceftriaxona dissódica.
Em estudos *in vitro*, efeitos antagônicos foram observados com o uso combinado de cloranfenicol e ceftriaxona.

O uso concomitante de ceftriaxona dissódica com antagonistas da vitamina K pode aumentar o risco de sangramentos. Os parâmetros de coagulação devem ser monitorados frequentemente e a dose do anticoagulante deve ser ajustada adequadamente durante e após o tratamento com ceftriaxona dissódica (vide item "**REAÇÕES ADVERSAS**").

Diluentes que contêm cálcio, como as soluções de Ringer ou Hartmann, não devem ser utilizados para a reconstituição de ceftriaxona dissódica ou para diluições posteriores de soluções reconstituídas para administração IV, pois pode ocorrer a formação de precipitado. A precipitação de ceftriaxona cálcica também é possível quando ceftriaxona dissódica é misturado com soluções que contêm cálcio no mesmo acesso de administração IV. A ceftriaxona dissódica não deve ser administrada simultaneamente com soluções IV que contêm cálcio, inclusive infusões contínuas que contêm cálcio tais como as de nutrição parenteral, através de equipo em Y. No entanto, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, ceftriaxona dissódica e soluções que contenham cálcio podem ser administradas sequencialmente, se as linhas de infusão forem bem lavadas com um líquido compatível. Em estudos *in vitro* que utilizaram plasma adulto e neonatal do sangue do cordão umbilical, foi demonstrado que recém-nascidos apresentam um risco aumentado de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide itens "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**" e "**CONTRAINDICAÇÕES**").

Interações com exames laboratoriais
Em pacientes tratados com ceftriaxona dissódica, o teste de Coombs pode se tornar falso positivo. Assim como com outros antibióticos, pode ocorrer teste falso positivo para galactosemia.
Os métodos não enzimáticos para a determinação de glicose na urina podem fornecer resultados falsos positivos. Por esse motivo, a determinação de glicose na urina durante o tratamento com ceftriaxona dissódica deve ser feita por métodos enzimáticos. A presença da ceftriaxona pode falsamente reduzir os valores estimados de glicose no sangue, quando obtidos a partir de alguns sistemas de monitoramento da glicose sanguínea. Favor consultar as informações de uso para cada sistema utilizado. Métodos de análise alternativos devem ser utilizados, se necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Condições de conservação
A ceftriaxona dissódica deve ser armazenada em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) antes da reconstituição. Manter o frasco-ampola dentro do cartucho.

Prazo de validade
Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de 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.

As soluções reconstituídas permanecem estáveis física e quimicamente por até 6 horas em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) ou por até 24 horas em geladeira (de 2ºC a 8ºC). Entretanto, como regra geral, as soluções devem ser usadas imediatamente após a preparação.
Após diluição com cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou glicose 10%, armazenar a solução em geladeira (de 2ºC a 8ºC) por até 24 horas ou em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) por até 6 horas (vide item "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Características físicas e organolépticas: ceftriaxona dissódica é constituída de pó cristalino branco a amarelo alaranjado e não possui características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outros pós e soluções.
Depois de reconstituída, a solução apresenta coloração que varia de incolor a amarelo, podendo tornar-se amarelo escuro quando armazenada, dependendo da concentração e do tempo de armazenamento; esta particularidade da ceftriaxona não tem qualquer significado quanto à tolerabilidade e eficácia do medicamento.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Descarte de seringas / materiais perfurocortantes
Os seguintes pontos devem ser rigorosamente respeitados quanto ao uso e descarte de seringas e outros materiais perfurocortantes:
- As agulhas e seringas nunca devem ser reaproveitadas.
- Todas as agulhas e seringas utilizadas devem ser colocadas em um recipiente de descarte apropriado, à prova de perfurações.
- Manter o recipiente de descarte fora do alcance das crianças.
- A colocação do recipiente de descarte no lixo doméstico deve ser evitada.
- O descarte do recipiente deve ser realizado de acordo com as exigências locais ou conforme indicado pelo prestador de cuidados de saúde.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida
O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

<u>Geral</u>
Adultos e crianças acima de 12 anos: a dose usual é de 1 - 2 g de ceftriaxona em dose única diária (cada 24 horas). Em casos graves ou em infecções causadas por patógenos moderadamente suscetíveis, a dose pode ser elevada para 4 g, uma vez ao dia.

Uso pediátrico
Os seguintes esquemas posológicos são recomendados para administração uma vez ao dia:

Recém-nascidos (abaixo de 14 dias): dose única diária de 20 - 50 mg/kg. Não ultrapassar 50 mg/kg. A ceftriaxona dissódica é contraindicada a neonatos prematuros com idade pós-menstrual (idade gestacional + idade cronológica) de até 41 semanas (vide item "**CONTRAINDICAÇÕES**"). A ceftriaxona dissódica também é contraindicada a recém-nascidos (≤ 28 dias) caso eles requeiram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV que contêm cálcio, incluindo infusão de cálcio contínua como a nutrição parenteral, devido ao risco de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide item "**CONTRAINDICAÇÕES**").

Recém-nascidos, lactentes e crianças (15 dias até 12 anos): dose única diária de 20 - 80 mg/kg.
Para crianças de 50 kg ou mais, deve ser utilizada a posologia de adultos. Doses intravenosas maiores ou iguais a 50 mg/kg de peso corpóreo, em lactentes e crianças com até 12 anos de idade, devem ser administradas por períodos de infusão iguais ou superiores a 30 minutos. Em neonatos, doses intravenosas devem ser administradas durante 60 minutos para reduzir o risco potencial de encefalopatia bilirrubínica.

Duração do tratamento
O tempo de tratamento varia de acordo com a evolução da doença. Como se recomenda na antibioticoterapia em geral, a administração de ceftriaxona dissódica deve ser mantida durante um período mínimo de 48 a 72 horas após o desaparecimento da febre ou após obterem-se evidências de erradicação da bactéria.

Tratamento combinado: tem sido demonstrado, em condições experimentais, um sinergismo entre ceftriaxona dissódica e aminoglicosídeos, para muitos bacilos Gram-negativos. Embora não se possa prever sempre um aumento de atividade com essa associação, esse sinergismo deve ser considerado nas infecções graves com risco de morte causadas por microrganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*. Por causa da incompatibilidade química entre ceftriaxona dissódica e aminoglicosídeos, esses medicamentos devem ser administrados separadamente, nas doses recomendadas. A incompatibilidade química também foi observada na administração intravenosa de ansacrina, vancomicina e fluconazol com ceftriaxona dissódica.

Modo de usar
ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas. Devem ser observados os cuidados e instruções específicas indicados pelo fabricante do diluente durante o acoplamento da bolsa para infusão intravenosa realizado com diluente que não acompanha o produto.
O tamanho da agulha para a administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

CEFTRIAXONA 1 g – VIA INTRAMUSCULAR
Reconstituição
Diluente: lidocaína 1%. **Volume:** 3,5 mL.
Aspecto da solução reconstituída: incolor a amarelo. Quando armazenada, a solução pode tornar-se amarelo escuro. A potência do medicamento não é alterada, desde que os parâmetros de estabilidade sejam respeitados.
Estabilidade após reconstituição: a solução reconstituída permanece estável física e quimicamente por até 6 horas à temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) ou por até 24 horas em geladeira (de 2ºC a 8°C). Entretanto, como regra geral, a solução deve ser usada imediatamente após a preparação.
Administração: injetar profundamente na região glútea ou em outro músculo relativamente grande. Recomenda-se não injetar mais do que 1 g em cada músculo.
ATENÇÃO: a solução de lidocaína nunca deve ser administrada por via intravenosa.

CEFTRIAXONA 1 g – VIA INTRAVENOSA DIRETA
Reconstituição
Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.
Aspecto da solução reconstituída: incolor a amarelo. Quando armazenada, a solução pode tornar-se amarelo escuro. A potência do medicamento não é alterada, desde que os parâmetros de estabilidade sejam respeitados.
Estabilidade após reconstituição: a solução reconstituída permanece estável física e quimicamente por até 6 horas à temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) ou por até 24 horas em geladeira (de 2ºC a 8°C). Entretanto, como regra geral, a solução deve ser usada imediatamente após a preparação.
Tempo de injeção: 2 a 4 minutos.

CEFTRIAXONA 1 g – INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição

Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Aspecto da solução reconstituída: incolor a amarelo. Quando armazenada, a solução pode tornar-se amarelo escuro. A potência do medicamento não é alterada, desde que os parâmetros de estabilidade sejam respeitados.

Estabilidade após reconstituição: a solução reconstituída permanece estável física e quimicamente por até 6 horas à temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) ou por até 24 horas em geladeira (de 2ºC a 8ºC). Entretanto, como regra geral, a solução deve ser usada imediatamente após a preparação.

Diluição

Diluente: ver os diluentes compatíveis, volume utilizado e estabilidade da solução após diluição na **Tabela 1**.

Tabela 1: CEFTRIAXONA – diluentes compatíveis

Diluente	**Volume**	**Estabilidade após diluição**	
		Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC)	**Em geladeira (de 2ºC a 8ºC)**
cloreto de sódio 0,9%	50 – 100 mL	6 horas	24 horas
glicose 5%	50 – 100 mL	6 horas	24 horas
glicose 10%	50 – 100 mL	6 horas	24 horas

Aspecto da solução diluída: incolor a amarelo. Quando armazenada, a solução pode tornar-se amarelo escuro. A potência do medicamento não é alterada, desde que os parâmetros de estabilidade sejam respeitados.

Tempo de infusão: no mínimo 30 minutos. Em lactentes e crianças com até 12 anos de idade, doses maiores ou iguais a 50 mg/kg de peso corpóreo devem ser administradas por períodos de infusão iguais ou superiores a 30 minutos. Em neonatos, as doses devem ser administradas durante 60 minutos para reduzir o risco potencial de encefalopatia bilirrubínica.

O volume final do medicamento reconstituído, segue abaixo:

	Volume adicionado	**Volume final**
Ceftriaxona 1 g	3,5 mL (administração IM)	4,2 mL
	10 mL (administração IV)	11 mL

A equivalência sal-base segue abaixo:

Concentração de ceftriaxona (base)	**Concentração de ceftriaxona dissódica hemieptaidratada (sal)**
1 g	1,193 g

ATENÇÃO: as doses e a concentração do produto são dadas em termos de ceftriaxona (base).

<u>Instruções posológicas especiais</u>

Meningite: na meningite bacteriana de lactentes e crianças, deve-se iniciar o tratamento com 100 mg/kg em dose única diária (dose máxima de 4 g). Logo que o germe responsável tenha sido identificado e sua suscetibilidade determinada, pode-se reduzir a posologia. Os melhores resultados foram obtidos com os seguintes tempos de tratamento:

Neisseria meningitidis 4 dias
Haemophilus influenzae 6 dias
Streptococcus pneumoniae 7 dias

Uso geriátrico: não é necessário ajuste de dose de ceftriaxona dissódica para pacientes com 65 anos ou mais, desde que o paciente não apresente insuficiência renal e hepática graves.

Insuficiência renal: não é requerido ajuste da dose de ceftriaxona dissódica em pacientes com insuficiência renal, desde que a função hepática não esteja prejudicada. Somente nos casos de insuficiência renal pré-terminal (depuração de creatinina < 10 mL/min), a dose de ceftriaxona não deve ser superior a 2 g/dia.

A ceftriaxona não é removida por diálise peritoneal ou hemodiálise. Pacientes submetidos à diálise não necessitam de dose suplementar após o procedimento.

Insuficiência hepática: não é requerido ajuste da dose de ceftriaxona dissódica, desde que a função renal não esteja prejudicada.

Insuficiência hepática e renal graves: no caso de insuficiência hepática e renal graves e concomitantes, recomenda-se realizar o monitoramento clínico da segurança e eficácia de ceftriaxona dissódica.

Borreliose de Lyme (doença de Lyme): a dose preconizada é de 50 mg/kg até o total de 2 g em crianças e adultos, durante 14 dias, em dose única diária.

Profilaxia no perioperatório: para prevenir infecção pós-operatória em cirurgia contaminada ou potencialmente contaminada, recomenda-se dose única de 1 a 2 g de ceftriaxona 30 a 90 minutos antes da cirurgia. Em cirurgia colorretal, a administração de ceftriaxona dissódica com ou sem um derivado 5-nitroimidazólico (por exemplo, ornidazol) mostrou-se eficaz.

Incompatibilidades

Diluentes que contêm cálcio, como as soluções de Ringer ou Hartmann, não devem ser utilizados para a reconstituição de ceftriaxona ou para diluições posteriores de soluções reconstituídas para administração IV, pois pode ocorrer a formação de precipitado. A precipitação de ceftriaxona cálcica também pode ocorrer quando ceftriaxona é misturada com soluções que contêm cálcio no mesmo equipo de administração IV. A ceftriaxona não deve ser administrada simultaneamente com soluções IV que contêm cálcio, inclusive infusões contínuas que contêm cálcio tais como as de nutrição parenteral, através de equipo em Y. No entanto, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, ceftriaxona e soluções que contenham cálcio podem ser administrados sequencialmente, se linhas de infusão forem bem lavadas com um líquido compatível.
Até o momento não houve relatos de interação entre ceftriaxona e produtos orais contendo cálcio ou interação entre ceftriaxona intramuscular e produtos que contêm cálcio (IV ou oral).
Baseado em artigos da literatura, ceftriaxona não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos tais como, ansacrina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

As reações adversas mais frequentemente reportadas para ceftriaxona dissódica são eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarreia, fezes amolecidas, erupção cutânea e aumento das enzimas hepáticas. Os dados para determinar a frequência das reações adversas de ceftriaxona dissódica foram obtidos de estudos clínicos.

Resumo tabular das reações adversas de estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento dos estudos clínicos (**Tabela 2**) foram listadas de acordo com a classe de sistemas e órgãos MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥1/10), comum (≥1/100 a <1/10), incomum (≥1/1.000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1000).

Tabela 2 – Resumo das reações adversas que ocorrem em pacientes tratados com ceftriaxona em ensaios clínicos

Reação Adversa	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Eosinofilia	Comum
Leucopenia	Comum
Trombocitopenia	Comum
Granulocitopenia	Incomum
Anemia	Incomum
Coagulopatia	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	
Diarreia	Comum
Fezes amolecidas	Comum
Náusea	Incomum
Vômito	Incomum
Distúrbios gerais e condições de administração	
Flebite	Incomum
Reações no local da administração	Incomum
Febre	Incomum
Edema	Rara
Calafrios	Rara
Distúrbios hepatobiliares	
Aumento das enzimas hepáticas	Comum
Infecções e infestações	
Infecção fúngica no trato genital	Incomum
Colite pseudomembranosa	Rara
Investigações	
Aumento da creatinina sérica	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	
Cefaleia	Incomum
Tontura	Incomum
Distúrbios renais e urinários	
Hematúria	Rara
Glicosúria	Rara
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Broncoespasmo	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	
Erupção cutânea	Comum
Prurido	Incomum
Urticária	Rara

Experiência Pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas a partir da experiência de pós-comercialização de ceftriaxona dissódica. Essas reações foram reportadas por uma população de tamanho incerto, portanto, não é possível estimar com segurança sua frequência e/ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao fármaco.

Problemas gastrintestinais: pancreatite, estomatite e glossite.
Alterações hematológicas: casos isolados de agranulocitose (< 500/mm³) foram relatados, a maior parte deles após 10 dias de tratamento e doses totais de 20 g ou mais.
Reações cutâneas: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e casos isolados de graves reações cutâneas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson ou síndrome de Lyell/necrólise epidérmica tóxica.
Alterações no sistema nervoso: convulsão, encefalopatia.
Encefalopatia reversível foi relatada com o uso de cefalosporinas, incluindo ceftriaxona, particularmente quando altas doses são administradas em pacientes com insuficiência renal e fatores predisponentes adicionais, como idade avançada, distúrbios pré-existentes do sistema nervoso central.
Infecções e infestações: superinfecção.
Outros efeitos colaterais raros: sedimento sintomático de ceftriaxona cálcica na vesícula biliar (litíase biliar), icterícia, kernicterus, oligúria, reações anafiláticas e anafilactoides.
Interação com cálcio: dois estudos *in vitro*, um utilizando plasma de adultos e outro plasma neonatal do sangue do cordão umbilical, foram realizados para avaliar a interação de ceftriaxona e cálcio. Concentrações de ceftriaxona de até 1 mM (em excesso de concentrações obtidas *in vivo*, após administração de 2 g de ceftriaxona em perfusão durante 30 minutos) foram usadas em combinação com concentrações de cálcio de até 12 mM (48 mg/dL). A recuperação de ceftriaxona do plasma foi reduzida com concentrações de cálcio de 6 mM (24 mg/dL) ou superior no plasma de adultos ou 4 mM (16 mg/dL) ou superior no plasma neonatal. Isso pode ser reflexo da precipitação de ceftriaxona cálcica.
Em recém-nascidos que receberam ceftriaxona dissódica e soluções que continham cálcio, foi relatado um pequeno número de casos fatais, nos quais um material cristalino foi observado nos pulmões e rins durante a autópsia. Em alguns desses casos, a mesma linha de infusão intravenosa foi usada para ceftriaxona dissódica e para as soluções contendo cálcio e, em algumas dessas vias de infusão, foi observado um precipitado. Pelo menos uma fatalidade foi relatada com um recém-nascido no qual ceftriaxona dissódica e soluções que continham cálcio foram administradas em diferentes momentos, em vias de infusão diferentes; e nenhum material cristalino foi observado na autópsia desse neonato. Não houve relatos semelhantes em pacientes não neonatos.
Foram relatados casos de precipitação de ceftriaxona no trato urinário, principalmente em crianças que foram tratadas com altas doses (por exemplo, doses maiores ou iguais a 80 mg/kg/dia ou com dose total excedendo 10 g) e que apresentavam outros fatores de risco (por exemplo, desidratação, confinamento a cama). Esse evento pode ser assintomático ou sintomático, e pode levar à obstrução da uretra e insuficiência renal aguda, mas é geralmente reversível com a descontinuação de ceftriaxona dissódica.
Efeitos colaterais locais: em raros casos, reações de flebite ocorrem após administração intravenosa. Essas podem ser minimizadas pela prática de injeção lenta do produto (2 – 4 min).
Investigações: resultados falsos positivos para os testes de Coombs, galactosemia e métodos não enzimáticos para determinação da glicose.
Distúrbios Cardíacos: síndrome de Kounis.

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

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose, a concentração da droga não deve ser reduzida por hemodiálise ou diálise peritoneal. Não há antídoto específico. O tratamento deve ser sintomático.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0054

Registrado e produzido por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis - SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 25/03/2026.

IB250326





Anexo B
Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VPS	Pó para solução injetável 1 g
06/02/2024	0142754/24-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	**N/A**	VPS	Pó para solução injetável 1 g
11/01/2024	0034434/24-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável 1 g
11/01/2023	0029560/23-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Pó para solução injetável 1 g
06/12/2022	5019603/22-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Pó para solução injetável 1 g

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							9. REAÇÕES ADVERSAS		
09/04/2021	1362183/21-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável 1 g
10/12/2020	4374904/20-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável 1 g
19/10/2020	3627098/20-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentações Posologia e modo de usar	VPS	Pó para solução injetável 1 g
28/10/2019	2612742/19-3	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Identificação do medicamento; Apresentações; Composição; Indicações; Resultados de Eficácia; Características Farmacológicas; Contraindicações; Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Cuidados de armazenamento do medicamento; Posologia e Modo de usar; Reações Adversas; Superdose.	VPS	Pó para solução injetável 1 g