

**CEFALOSPORINA PARENTERAL DE AMPLO ESPECTRO E AÇÃO PROLONGADA**

**IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome do produto:** Rocefin® - injeção intramuscular - Rocefin® - injeção intravenosa

**Nome genérico:** ceftriaxona dissódica

**Forma farmacêutica, vias de administração e apresentações**

**Rocefin® - injeção intramuscular 250 mg**

Solução injetável IM: Caixa com 1 frasco-ampola contendo pó estéril equivalente a 250 mg de ceftriaxona acompanhado de ampola de diluente com 2 mL (lidocaína a 1%) para aplicação intramuscular (IM).

**Rocefin® - injeção intramuscular 500 mg**

Solução injetável IM: Caixa com 1 frasco-ampola contendo pó estéril equivalente a 500 mg de ceftriaxona acompanhado de ampola de diluente com 2 mL (lidocaína a 1%) para aplicação intramuscular (IM).

**Rocefin® - injeção intramuscular 1 g**

Solução injetável IM: Caixa com 1 frasco-ampola contendo pó estéril equivalente a 1 g de ceftriaxona acompanhado de ampola de diluente com 3,5 mL (lidocaína a 1%) para aplicação intramuscular (IM).

**Rocefin® - injeção intravenosa 500 mg**

Solução injetável IV: Caixa com 1 frasco-ampola contendo pó estéril equivalente a 500 mg de ceftriaxona acompanhado de ampola de diluente com 5 mL (água bidestilada) para aplicação intravenosa (IV).

**Rocefin® - injeção intravenosa 1 g**

Solução injetável IV: Caixa com 1 frasco-ampola contendo pó estéril equivalente a 1 g de ceftriaxona acompanhado de ampola de diluente com 10 mL (água bidestilada) para aplicação intravenosa (IV).

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**Composição**

**Rocefin® - injeção intramuscular de 250 mg, 500 mg ou 1 g**

*Princípio ativo:*

Cada frasco-ampola contém, respectivamente, 250 mg, 500 mg ou 1 g de ceftriaxona ou (6R, 7R) - 7- (Z) -2- (amino -4- tiazolil) -2- [metoxiimino] acetamido -3- [(2, 5-diidro- 6-hidroxi- 2-metil- 5-oxo-as-triazin- 3-il) tio] metil- 8-oxo- 5-tia- 1-azobiciclo [4, 2, 0] -oct- 2-en- 2-ácido carboxílico, sob a forma de sal dissódico.

**Rocefin®** contém aproximadamente 83 mg (3,6 mEq) de sódio por grama de ceftriaxona.

*Diluente:*

Cada 1 mL de solvente para injeção intramuscular contém 10,66 mg de cloridrato de lidocaína, equivalente a 10 mg de cloridrato de lidocaína anidra.

**Rocefin® - injeção intravenosa 500 mg e 1 g**

*Princípio ativo:*

Cada frasco-ampola contém, respectivamente, 500 mg ou 1 g de ceftriaxona ou (6R, 7R) - 7- (Z) -2- (amino 4 - tiazolil) - 2- [metoxiimino] acetamido – 3 - [(2,5 –diidro - 6-hidroxi - 2-metil - 5 - oxo - as - triazin- 3 -il) tio] metil - 8-oxo - 5-tia - 1-azobiciclo [4, 2, 0] - oct- 2-en - 2 - ácido carboxílico, sob a forma de sal dissódico.

**Rocefin®** contém aproximadamente 83 mg (3,6 mEq) de sódio por grama de ceftriaxona.

*Diluyente:*

Cada ampola de diluyente contém, respectivamente, 5 mL ou 10 mL de água bidestilada.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar o seu médico.

### 1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

**Rocefin®** pertence a um grupo de medicamentos denominado antibióticos. Sua substância ativa - ceftriaxona - é um antibiótico capaz de eliminar uma grande variedade de microorganismos/bactérias responsáveis por diversos tipos de infecções.

### 2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

**Rocefin®** é receitado pelos médicos para tratar infecções causadas por microorganismos sensíveis à ceftriaxona.

### 3. RISCOS DO MEDICAMENTO

#### Contra-indicações

**Rocefin®** não deve ser utilizado em pacientes com reconhecida alergia aos antibióticos do grupo das cefalosporinas e penicilinas.

Recém-nascidos com hiperbilirrubinemia e recém-nascidos prematuros não devem ser tratados com ceftriaxona. Estudos *in vitro* mostraram que a ceftriaxona pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica e estes pacientes podem, possivelmente, desenvolver encefalopatia bilirrubínica.

**Rocefin®** é contra-indicado em recém-nascidos sob tratamento com cálcio, devido ao risco de precipitação do sal ceftriaxona-cálcio (vide item “Advertências/precauções” e “Principais interações medicamentosas”).

#### Advertências/precauções

**Rocefin®** não deve ser misturado ou administrado simultaneamente com soluções ou produtos que contenham cálcio a nenhum paciente, mesmo por diferentes catéteres de infusão. Produtos ou soluções que contenham cálcio não devem ser administrados durante as últimas 48 horas da última administração de ceftriaxona.

Em recém-nascidos foram relatados casos de reações fatais com precipitados de ceftriaxona-cálcio em pulmões e rins. Em alguns casos, os catéteres de infusão e os tempos de administração de ceftriaxona e de soluções contendo cálcio diferiram.

#### Principais interações medicamentosas

Informe o seu médico se estiver utilizando algum medicamento contendo cloranfenicol, pois podem ocorrer interações entre ele e a substância que faz parte da fórmula do **Rocefin®**.

**Rocefin®** não deve ser diluído em soluções contendo cálcio, como Solução de Hartmann ou Solução de Ringer.

Baseado em artigos da literatura, ceftriaxona não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos tais como, ampicilina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos.

### **Gravidez e amamentação**

**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.**

Você deve comunicar ao seu médico se estiver grávida ou com intenção de engravidar. Seu médico irá decidir quando você deve usar **Rocefin**<sup>®</sup>.

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.

Recomenda-se cuidado especial em pacientes que amamentam apesar da baixa concentração de **Rocefin**<sup>®</sup> excretada no leite.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não há dados que indiquem qualquer tipo de eventos adversos que possam levar ao comprometimento da capacidade de dirigir ou operar máquinas.

**Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## **4. MODO DE USO**

### ***Aspecto físico***

**Rocefin**<sup>®</sup> é constituído de pó cristalino branco a amarelo alaranjado e solução aquosa clara verde-amarelada a amarelo-laranja.

### ***Características organolépticas***

**Rocefin**<sup>®</sup> 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 do amarelo-pálido ao âmbar, dependendo da concentração e do tempo de estocagem; esta particularidade da ceftriaxona não tem qualquer significado quanto à tolerabilidade e eficácia do medicamento.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

Seu médico sabe quando você deve parar com o **Rocefin**<sup>®</sup>. No entanto você deve comunicar ao seu médico se você desejar interromper o tratamento antes.

A duração do tratamento varia com a evolução da doença. Como se recomenda no tratamento com antibióticos em geral, a injeção de **Rocefin**<sup>®</sup> deve ser continuada durante um período mínimo de 48 - 72 horas após o desaparecimento da febre ou após se obter evidências de eliminação da bactéria.

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Rocefin**<sup>®</sup> IM deve ser administrado em injeção profunda na região glútea após fazer a diluição de **Rocefin**<sup>®</sup> IM 250 mg ou 500 mg em 2 mL e **Rocefin**<sup>®</sup> IM 1 g em 3,5 mL de solução de lidocaína. Esta solução *nunca* deve ser aplicada na veia. A solução deve ser utilizada imediatamente após a preparação. No entanto, uma vez preparada, permanecerá estável por 6 horas em temperatura ambiente e por 24 horas entre 2º e 8 °C (na geladeira).

Recomenda-se não aplicar mais de 1 g em cada glúteo.

**Rocefin**<sup>®</sup> IV deve ser administrado na veia de modo lento (2 a 4 minutos) após fazer a diluição de **Rocefin**<sup>®</sup> IV 500 mg em 5 mL e **Rocefin**<sup>®</sup> IV 1g em 10 mL de água bidestilada. A solução deve ser utilizada imediatamente após a preparação. No entanto uma vez reconstituída permanecerá estável por 6 horas em temperatura ambiente e por 24 horas entre 2º e 8 °C (na geladeira).

#### **Rocefin**<sup>®</sup> IV *Infusão contínua*

A infusão deve ser administrada em pelo menos 30 minutos. Para infusão intravenosa, 2 g de **Rocefin**<sup>®</sup> são dissolvidos em 40 mL das seguintes soluções que não contenham cálcio; cloreto de sódio 0,9%, cloreto de sódio 0,45% + dextrose 5%, dextrose 10%, dextram 6% em dextrose 5%, infusão de amino-hidroxi-etil 6-10%, água estéril para injeção. A solução de **Rocefin**<sup>®</sup> não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos ou com outras soluções que não estas citadas acima, devido à possibilidade de incompatibilidade.

## **5. REAÇÕES ADVERSAS**

Somados aos efeitos benéficos do tratamento de **Rocefin**<sup>®</sup> é possível a ocorrência de efeitos indesejáveis durante o tratamento, mesmo quando este produto é utilizado corretamente. **Rocefin**<sup>®</sup> é bem tolerado pela maioria dos pacientes. Os efeitos adversos mais comuns são os gastrintestinais (2%) como náuseas, vômitos, diarreia, estomatite e glossite (inflamação da língua); alterações hematológicas (2%) como eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia; e reações cutâneas (1%) como exantema, prurido e urticária.

Foram relatados casos de reações fatais com precipitados de ceftriaxona-cálcio nos pulmões e rins de neonatos e prematuros. Em alguns casos, os catéteres de infusão e os tempos de administração de ceftriaxona e de soluções contendo cálcio diferiram.

Em casos raros, o ultrassom da vesícula biliar pode mostrar imagens de sedimento (que podem ser confundidas com cálculos) que desaparecem com a suspensão da droga.

Caso você apresente qualquer destes sintomas comunique ao seu médico o mais breve possível.

## **6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE**

Em casos de superdose podem aparecer as reações adversas descritas anteriormente. O tratamento é sintomático.

**Em caso de superdose procure um centro de intoxicação ou socorro médico.**

## **7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO**

**Rocefin**<sup>®</sup> deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC).

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

#### Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto).

**Não use qualquer medicamento fora do prazo de validade indicado na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.**

# INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

## 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacodinâmica

#### **Microbiologia**

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

#### **Aeróbios Gram-positivos:**

*Staphylococcus aureus* (metilina-sensíveis),  
Staphylococci coagulase-negativo,  
Streptococci beta hemolítico (grupo não-A não-B),  
*Streptococcus pneumoniae*,  
*Streptococcus pyogenes* (Beta hemolítico grupo A),  
*Streptococcus agalactiae* (Beta hemolítico grupo B),  
*Streptococcus viridans*.

Obs: Os estafilococos metilina-resistentes são resistentes às cefalosporinas, inclusive à ceftriaxona. Em geral, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Listeria monocytogenes* são também resistentes.

#### **Aeróbios Gram-negativos:**

*Acinetobacter lwoffii*,  
*Acinetobacter anitratus* (*principalmente Acinetobacter baumannii*),  
*Aeromonas hydrophila*,  
*Alcaligenes faecalis*,  
*Alcaligenes odorans*,  
*bactéria Alcaligenes-like*,  
*Borrelia burgdoferi*,  
*Branhamella catarrhalis*,  
*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 osloensis*,

Moraxella spp. (outras),  
Moraxella morgani,  
Neisseria gonorrhoeae,  
Neisseria meningitidis,  
Pasteurella multocida,  
Plesiomonas shigelloides,  
Proteus mirabilis, Proteus penneri\*, Proteus vulgaris\*,  
Pseudomonas fluorescens\*, Pseudomonas spp. (outras)\*,  
Providencia rettgeri\*, Providencia spp. (outras),  
Salmonella typhi,  
Salmonella spp (não-tifóide),  
Serratia marcescens\*,  
Serratia spp. (outras)\*,  
Shigella spp.,  
Vibrio spp.,  
Yersinia enterocolitica,  
Yersinia spp. (outras).

\*Alguns isolados destas espécies são resistentes à ceftriaxona, principalmente devido à produção de beta-lactamase codificada cromossomicamente.

\*\* Alguns isolados destas espécies são resistentes devido à produção de beta-lactamase mediada por plasmídeo, de espectro ampliado.

Obs: Muitas cepas de microorganismos anteriormente mencionados que apresentam resistência a outros antibióticos, como por exemplo amino e ureido-penicilina, cefalosporinas mais antigas e aminoglicosídeos, são sensíveis à ceftriaxona. *Treponema pallidum* é sensível 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.

#### **Microorganismos anaeróbicos:**

*Bacteroides* spp. (bile sensíveis)\*,  
*Clostridium* spp.(exceto *C. difficile*),  
*Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp (outros),  
*Gaffkia anaerobica* (anteriormente *Peptococcus*),  
*Peptostreptococcus* spp.

\* Alguns isolados desta espécie são resistentes à produção de beta-lactamase.

Obs: Muitas cepas de *Bacteroides* spp. produtoras de beta-lactamases (especialmente *B. fragillis*) são resistentes. *Clostridium difficile* é resistente.

A sensibilidade à ceftriaxona pode ser determinada por meio do teste de difusão com disco ou do teste de diluição com ágar ou caldo usando técnicas padronizadas para testes de sensibilidade como as recomendadas pelo "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS).

O "NCCLS" fornece os seguintes parâmetros para a ceftriaxona:

Teste de sensibilidade por diluição em mg/mL: sensível = 8 mg/L; moderadamente sensível 16-32 mg/L; resistentes = 64 mg/L.

Teste de sensibilidade por difusão usando disco com 30 mcg de ceftriaxona, diâmetro da zona de inibição em mm: sensível = 21 mm, moderadamente sensível 20-14 mm, resistentes = 13 mm.

Os microorganismos 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 "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS) não estão disponíveis, pode-se utilizar outras normas bem padronizadas de sensibilidade 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 da droga.

### *Absorção*

A concentração plasmática máxima depois de dose única de 1 g IM é de cerca de 81 mg/L e é alcançada em 2-3 horas após a administração. A ceftriaxona caracteriza-se por uma meia-vida de eliminação extraordinariamente longa de aproximadamente 8 horas, em adultos saudáveis. As áreas sob as curvas de concentração plasmática x tempo, após administração IM e IV são idênticas. Isto significa que a biodisponibilidade da ceftriaxona após administração IM é de 100%.

### *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 são detectáveis 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-espinal, pleural, prostático e sinovial.

### *Ligação protéica*

A ceftriaxona liga-se de modo reversível à albumina, diminuindo a ligação com o aumento da concentração. Assim, para uma concentração plasmática < 100 mcg/mL, a ligação protéica é de 95%, enquanto para uma concentração de 300 mcg/mL, a ligação é de 85%. Devido ao conteúdo mais baixo em albumina, a proporção de ceftriaxona livre no líquido intersticial é proporcionalmente mais alta do que no plasma.

### *Passagem para o líquido cefalorraquidiano*

A ceftriaxona atravessa as meninges inflamadas de recém-nascidos, lactentes e crianças maiores. O grau de difusão média no líquido cefalorraquidiano (LCR) corresponde a 17% da concentração plasmática nos pacientes com meningite bacteriana e 4% em pacientes com meningite asséptica. Concentrações da ceftriaxona > 1,4 mcg/mL têm sido encontradas no LCR, 24 horas após administração de 50 - 100 mg/kg de **Rocefin**<sup>®</sup> por via intravenosa (recém-nascido e lactentes, respectivamente). A concentração de pico no líquor é atingida cerca de 4 horas após injeção IV e resulta em um valor médio de 18 mg/mL. Em pacientes adultos com meningite, a administração de 50 mg/kg produz, em 2 a 24 horas, concentrações no LCR muitas vezes superiores às concentrações inibitórias mínimas requeridas pela grande maioria dos microorganismos causadores de meningite.

### *Passagem placentária e excreção pelo leite*

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*

O *clearance* total do plasma é 10-20 mL/min. O *clearance* 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 saudáveis é de aproximadamente 8 horas.

### *Farmacocinética em situações clínicas especiais*

Nos recém-nascidos a eliminação urinária representa cerca de 70% da dose administrada. Em crianças com menos de 8 dias de vida e em indivíduos idosos, com mais de 75 anos, a média da meia-vida de eliminação é cerca de 2 a 3 vezes mais longa.

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a farmacocinética da ceftriaxona é discretamente alterada, sendo a meia-vida de eliminação apenas levemente aumentada. Se apenas a função renal está prejudicada, há um aumento da eliminação biliar da ceftriaxona; se, ao contrário, a função hepática está prejudicada, há um aumento da eliminação renal desta substância.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O tratamento com **Rocefin**<sup>®</sup> é eficaz nas infecções de gravidade variável incluindo a sepse neonatal e no adulto causadas por microorganismos sensíveis (Stone et al, 1984; Ghosen et al, 1981; Wiese, 1988).

É indicado no tratamento empírico da meningite em crianças maiores que 1 ano associado a ampicilina (Feigin et al, 1992). Sua eficácia em adultos é comparável à associação ampicilina e cloranfenicol (Girgis et al, 1988) e, em crianças, aos seguintes antibióticos: cloranfenicol, ampicilina (isolados ou em associação), cefepima e cefotaxima; com a vantagem de sua posologia apenas 1 vez ao dia (Girgis et al, 1988; Saez-Llorens & O’Ryan, 2001; Peltola et al, 1989).

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 severos (Rascio et al, 1985; Grossman et al, 1999; Garber et al, 1992; Keller & Humair, 1981; Brogden & Ward, 1988; Mangi et al, 1992).

Seu uso em dose única no tratamento da otite média aguda em crianças tem eficácia similar ao tratamento por 7 a 10 dias com amoxicilina, associação amoxicilina e ácido clavulânico e sulfametoxazol e trimetoprima e tem sua indicação como alternativa quando a aderência ao tratamento for questionável (Varsano et al, 1988; Cohen et al, 1999; Barnett et al, 1997).

O **Rocefin**<sup>®</sup> mostrou-se eficaz no tratamento das infecções renais e do trato urinário, não-complicadas e complicadas (Brogden & Ward, 1988; Iravani & Richard, 1985). Sua eficácia e segurança também foram demonstradas em mulheres grávidas (Wing et al, 1998), crianças e adolescentes (Komorowski et al, 1999).

No tratamento da peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos ocorre cura bacteriológica de até 100% em 48 horas (Gomez-Jimenez et al, 1993). Na febre tifóide seu uso é seguro e eficaz, em adultos e crianças, comparável ao cloranfenicol (Moosa & Rubidge, 1989). Nas diarreias causadas por Shigella, Salmonella, E. coli e Campylobacter, em crianças, quando comparado ao ciprofloxacino tem eficácia similar (Leibovitz et al, 2000).

Sua eficácia também é observada no tratamento empírico de infecções bacterianas na criança e adulto imunocomprometido com neutropenia febril e câncer (Hoepelman et al, 1988; Menichetti et al, 1990; Ariffin et al, 2001). Nestes pacientes o uso do **Rocefin**<sup>®</sup> diário, uma vez ao dia, é mais custo-efetivo do que a ceftazidima, três doses ao dia, ambos em associação a amicacina (Rossini et al, 1998; Ariffin et al, 2001).

Na profilaxia de infecções peri-operatórias 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 (Morris, 1993) e ao cefoxitine, em cirurgias abdominais (Morris, 1994). Em relação ao cefepime (este também em dose única) a eficácia nas cirurgias colorretais é semelhante (Zanella et al, 2000). Nas cirurgias ginecológicas,



biliares e cardiovasculares, a eficácia de sua administração em dose única é similar a cefazolina em múltiplas doses (Hemsell et al, 1984; Kellum et al, 1984; Soteriu et al, 1989). Nas cirurgias mamárias, observou-se menor incidência de infecção pós-operatória quando comparado ao ceftazidime (Thomas et al, 1999). Nas cirurgias ortopédicas sua eficácia é semelhante ao cefuroxime (Meyer,1984).

Na profilaxia de infecção após trauma penetrante, a administração precoce (dentro de 2 horas) de **Rocefin**<sup>®</sup> 2 g em dose única tem eficácia semelhante ao uso da cefoxitina na dose de 2 g 3x/dia por 3 dias associado a um menor custo de tratamento (Schmidt-Matthiesen et al, 1999).

O **Rocefin**<sup>®</sup> em uma única dose é eficaz para o tratamento da gonorréia com resultados de erradicação da bactéria que variam de 98 a 100% (Handsfield et al, 1994; Jones et al,1991). Sua eficácia em dose única no tratamento do cancroide é similar a azitromicina (Martin et al, 1994). Sua associação com doxicilina é tão eficaz quanto a associação clindamicina e ciprofloxacino no tratamento da doença inflamatória pélvica (Arrendondo et al, 1997).

No tratamento da Doença de Lyme mostra-se superior à penicilina e pode ser considerada droga de escolha (Dattwyler et al, 1987, 1988 e 1997).

No tratamento das celulites sua eficácia é comparável a cefazolina (Goldstein et al, 1984).

#### 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 fourth- generation cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:549-554.
16. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH et al: Multicenter trial of single-dose azithromycin vs ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1994; 21:107-111.
17. 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.
18. 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.
19. Irvani 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.
20. Jones RB, Mogabgab WJ, McCormack WM et al: Randomized comparison of cefotaxime and ceftriaxone in patients with uncomplicated gonorrhea. *Clin Ther* 1991; 13:550-556.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Mangi RJ, Peccerillo, Ryan J et al: Cefoperazone versus ceftriaxone monotherapy on nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:441-447.
26. 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.
27. 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.
28. Meyer JM: Comparative study of ceftriaxone and cefuroxime for perioperative prophylaxis in orthopedic surgery. *Am J Surg* 1984; 148:27-29.
29. Moosa A & Rubidge CJ: Once daily ceftriaxone vs chloramphenicol for treatment of typhoid fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:696-699.
30. 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.
31. Morris WT: Effectiveness of ceftriaxone versus cefoxitin in reducing chest and wound infections after upper abdominal operations. *Am J Surg* 1994; 167:391-395.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Saez-Llorens X & O'Ryan M: Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(3):356-361.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. 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. INDICAÇÕES

Infecções causadas por microorganismos sensíveis à ceftriaxona, como por exemplo:

- Sepses;
- Meningite;
- Borreliose de Lyme disseminada (estágios iniciais e tardios da doença) (Doença de Lyme);
- Infecções intra-abdominais (peritonites, infecções do trato gastrointestinal 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, inclusive gonorréia;
- Profilaxia de infecções peri-operatórias.

### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

O **Rocefin**<sup>®</sup> está contra-indicado em pacientes com reconhecida hipersensibilidade aos antibióticos do grupo das cefalosporinas. Em pacientes hipersensíveis à penicilina, deve-se levar em conta a possibilidade de reações alérgicas cruzadas.

Recém-nascidos com hiperbilirrubinemia e recém-nascidos prematuros não devem ser tratados com ceftriaxona. Estudos *in vitro* mostraram que a ceftriaxona pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica e estes pacientes podem, possivelmente, desenvolver encefalopatia bilirrubínica.

**Rocefin**<sup>®</sup> não deve ser administrado em recém-nascidos sob tratamento com cálcio, devido ao risco de precipitação do sal ceftriaxona-cálcio (vide itens “Advertências”, “Interações Medicamentosas”).

### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

#### Administração intramuscular

Diluir o **Rocefin**<sup>®</sup> IM 250 mg ou 500 mg em 2 mL e o **Rocefin**<sup>®</sup> IM 1g em 3,5 mL de uma solução de lidocaína a 1% e injetar profundamente na região glútea ou em outro músculo relativamente grande. Recomenda-se não injetar mais do que 1 g em cada glúteo. A solução de lidocaína nunca deve ser administrada por via intravenosa.

#### Administração intravenosa

Diluir o **Rocefin**<sup>®</sup> IV 500 mg em 5 mL e o **Rocefin**<sup>®</sup> IV 1 g em 10 mL de água bidestilada e então administrar por via intravenosa direta, durante 2 a 4 minutos.

#### Infusão contínua

A infusão deve ser administrada em pelo menos 30 minutos. Para infusão intravenosa, 2 g de **Rocefin**<sup>®</sup> são dissolvidos em 40 mL das seguintes soluções que não contenham cálcio; cloreto de sódio 0,9%, cloreto de sódio 0,45% + dextrose 5%, dextrose 10%, dextram 6% em dextrose 5%, infusão de amino-hidroxi-etil 6-10%, água estéril para injeção. A solução de **Rocefin**<sup>®</sup> não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos ou com outras soluções que não estas citadas acima, devido à possibilidade de incompatibilidade.

## Incompatibilidades

**Rocefin<sup>®</sup>** não deve ser diluído em soluções contendo cálcio, como Solução de Hartmann ou Solução de Ringer.

Baseado em artigos da literatura, ceftriaxona não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos tais como, ampicilina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos.

## Cuidados de conservação

**Rocefin<sup>®</sup>** deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

As soluções reconstituídas permanecem estáveis física e quimicamente por 6 horas à temperatura ambiente (ou por 24 horas no refrigerador entre 2° e 8°C). Entretanto, como regra geral, as soluções devem ser usadas imediatamente após a preparação. A coloração varia do amarelo-pálido ao âmbar, dependendo da concentração e do tempo de estocagem; esta particularidade da ceftriaxona não tem qualquer significado quanto à tolerabilidade e eficácia do medicamento.

## TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

### 6. POSOLOGIA

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

**Recém-nascidos (abaixo de 14 dias):** Dose única diária de 20 - 50 mg/kg. Não ultrapassar 50 mg/kg devido à imaturidade dos sistemas enzimáticos destas crianças. Não é necessário diferenciar crianças prematuras de crianças nascidas a termo.

**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 devem ser administradas por períodos de infusão superiores a 30 minutos.

**Pacientes idosos:** As doses para adultos não precisam ser alteradas para pacientes geriátricos.

**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 **Rocefin<sup>®</sup>** deve ser descontinuada durante um período mínimo de 48 a 72 horas após o desaparecimento da febre ou após obter-se evidências de erradicação da bactéria.

**Terapêutica associada:** Tem sido demonstrado, em condições experimentais, um sinergismo entre **Rocefin<sup>®</sup>** e aminoglicosídeos, para muitos bacilos Gram-negativos. Embora não se possa prever sempre um aumento de atividade com esta associação, este sinergismo deve ser considerado nas infecções graves com risco de vida causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Devido à incompatibilidade física, os medicamentos devem ser administrados separadamente, nas doses recomendadas.

### Instruções posológicas especiais

**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 sensibilidade determinada, pode-se reduzir a posologia. Os melhores resultados foram obtidos com os seguintes tempos de tratamento:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 dias
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 dias
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 dias

**Gonorréia:** Para o tratamento da gonorréia causada por cepas produtoras e não produtoras de penicilinase, recomenda-se uma dose única de 250 mg.

**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 pré-operatório:** Para prevenir infecção pós-operatória em cirurgia contaminada ou potencialmente contaminada, recomenda-se 1 a 2 g de **Rocefin**<sup>®</sup> 30 a 90 minutos antes da cirurgia. Em cirurgia colorretal a administração de **Rocefin**<sup>®</sup> com ou sem um derivado 5-nitroimidazólico (por exemplo, ornidazol) mostrou-se eficaz.

**Insuficiência hepática e renal:** Não é necessário diminuir a dose nos pacientes com insuficiência renal desde que a função hepática esteja normal. Somente nos casos em que o *clearance* de creatinina for menor que 10 mL por minuto a dose de **Rocefin**<sup>®</sup> não deve ser superior a 2 g/dia. Não é necessário diminuir a dose de **Rocefin**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática desde que a função renal esteja normal. No caso de insuficiências hepática e renal graves e concomitantes, deve-se determinar a concentração plasmática de **Rocefin**<sup>®</sup> a intervalos regulares, e se necessário, fazer o ajuste da dose. Em pacientes sob diálise não há necessidade de doses suplementares após a diálise. Entretanto as concentrações séricas devem ser acompanhadas, a fim de avaliar a necessidade de ajustes na posologia, pois a taxa de eliminação pode ser reduzida nestes pacientes.

## 7. ADVERTÊNCIAS

Como ocorre com outras cefalosporinas, a ocorrência de choque anafilático não pode ser afastada mesmo na ausência de antecedentes alérgicos. A ocorrência de choque anafilático exige imediata intervenção.

Em casos raros, o exame ultrassonográfico da vesícula biliar revelou imagens sugestivas de sedimento que foram confundidas com cálculos biliares, e usualmente ocorreram com doses maiores do que as doses padrão recomendadas. Essas imagens, entretanto são precipitados de ceftriaxona cálcica que desaparecem com a descontinuação ou conclusão da terapêutica com **Rocefin**<sup>®</sup>. Raramente esses achados se acompanham de sintomas. Recomenda-se tratamento clínico conservador, mesmo nos casos em que tais achados se acompanham de sintomatologia dolorosa. A interrupção do tratamento em pacientes sintomáticos fica a critério médico.

A colite pseudomembranosa tem sido descrita com quase todos agentes antibacterianos incluindo ceftriaxona. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que se apresentam com diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

Estudos *in vitro* demonstraram que a ceftriaxona, como outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica.

Não há relatos de precipitações intravasculares em pacientes, salvo em recém-nascidos, tratados com ceftriaxona e soluções ou produtos que contenham cálcio. No entanto, **Rocefin**<sup>®</sup> não deve ser misturado ou administrado simultaneamente com soluções ou produtos que contenham cálcio, a qualquer paciente, mesmo por diferentes catéteres ou acessos venosos de infusão.

Casos de pancreatite, possivelmente de etiologia biliar (obstrutiva), foram raramente relatados em pacientes tratados com **Rocefin**<sup>®</sup>. A maior parte destes pacientes apresentava fatores de risco para estase/aglutinação biliar, como por exemplo, tratamento prévio intenso, doença grave, e nutrição parenteral total. O papel de fator desencadeante ou de co-fator do **Rocefin**<sup>®</sup> relacionado à precipitação biliar não pode ser descartado.

A segurança e eficácia do **Rocefin**<sup>®</sup> em recém-nascidos, lactentes e crianças foi estabelecida para as doses descritas no item "posologia". Estudos mostraram que a ceftriaxona, assim como outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica. **Rocefin**<sup>®</sup> não é recomendado para neonatos, especialmente prematuros que apresentem risco de desenvolver encefalopatia devido à hiperbilirrubinemia (vide item "Contra-indicações").

Durante tratamentos prolongados, deve-se fazer controle regular do hemograma.

### **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.**

Ceftriaxona atravessa a barreira placentária. A segurança durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos.

Estudos de reprodução em animais não evidenciaram embrio, feto ou teratogenicidade, ou efeitos adversos sobre a fertilidade (tanto masculina quanto feminina), o nascimento ou o desenvolvimento peri ou pós-natal. Em primatas, não foi observada embrio ou teratogenicidade.

Como **Rocefin**<sup>®</sup> é excretado no leite humano, em baixas concentrações, é recomendada cautela em mulheres que amamentam.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não há dados que indiquem qualquer tipo de eventos adversos que possam levar ao comprometimento da capacidade de dirigir ou operar máquinas.

## **8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Uso em idosos**

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

### **Uso em pacientes pediátricos**

A dose em pacientes pediátricos deve ser adaptada de acordo com a idade, o peso corporal e a gravidade da infecção (vide item "Posologia").

A segurança e eficácia do **Rocefin**<sup>®</sup> em recém-nascidos, lactentes e crianças foi estabelecida para as doses descritas no item *Posologia*. Estudos mostraram que a ceftriaxona, assim como outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica. **Rocefin**<sup>®</sup> não é recomendado para neonatos, especialmente prematuros que apresentem risco de desenvolver encefalopatia devido à hiperbilirrubinemia (vide item "Advertências").

### **Insuficiência hepática e renal**

Não é necessário diminuir a dose nos pacientes com insuficiência renal desde que a função hepática esteja normal. Somente nos casos em que o *clearance* de creatinina for menor que 10 mL por minuto a dose de **Rocefin**<sup>®</sup> não deve ser superior a 2 g/dia. Não é necessário diminuir a dose de **Rocefin**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática desde que a função renal esteja normal. No caso de insuficiência hepática e renal graves e concomitantes, deve-se determinar a concentração plasmática de **Rocefin**<sup>®</sup> a intervalos regulares, e se necessário, fazer o ajuste da dose. Em pacientes sob diálise não há necessidade de doses suplementares após a diálise. Entretanto as concentrações séricas devem ser acompanhadas, a fim de avaliar a necessidade de ajustes na posologia, pois a taxa de eliminação pode ser reduzida nestes pacientes.

## **9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Até o momento, não se observaram quaisquer alterações da função renal após administração simultânea de doses elevadas de **Rocefin**<sup>®</sup> e potentes diuréticos, como a furosemida, em altas doses.

Não existe também qualquer evidência de que o **Rocefin**<sup>®</sup> aumenta a toxicidade renal dos aminoglicosídeos.

**Rocefin**<sup>®</sup> não apresentou efeito similar ao provocado pelo dissulfiram após administração de álcool. A ceftriaxona não contém o radical N-metil-tetrazol que está associado a uma possível intolerância ao álcool e a sangramentos observados com outras cefalosporinas.

A probenicida não tem influência sobre a eliminação do **Rocefin**<sup>®</sup>.

Em estudos *in vitro* efeitos antagônicos foram observados com o uso combinado de cloranfenicol e ceftriaxona.

**Rocefin**<sup>®</sup> não deve ser diluído em soluções contendo cálcio, como Solução de Hartmann ou Solução de Ringer.

Baseado em artigos da literatura, ceftriaxona não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos tais como, ampicilina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos.

#### *Interações com exames laboratoriais*

Nos pacientes tratados com **Rocefin**<sup>®</sup> o teste de Coombs pode raramente 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 este motivo a determinação de glicose na urina deve ser feita por métodos enzimáticos.

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O **Rocefin**<sup>®</sup> é geralmente bem tolerado. Durante o uso de **Rocefin**<sup>®</sup> foram observadas as seguintes reações adversas reversíveis espontaneamente ou após a retirada do medicamento.

#### *Reações adversas sistêmicas*

Distúrbios gastrintestinais (cerca de 2% dos casos): fezes moles ou diarreia, náusea, vômito, estomatite e glossite.

Alterações hematológicas (cerca de 2%): eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia; casos isolados de granulocitopenia ( $< 500/\text{mm}^3$ ) foram relatados. A maioria dos quais após 10 dias de tratamento seguindo-se a uma dose total de 20 gramas ou mais.

Reações cutâneas (cerca de 1%): exantema, dermatite alérgica, prurido, urticária, edema e eritema. Casos isolados de reações cutâneas adversas graves foram relatados: eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (necrólise epidérmica tóxica).

#### *Reações adversas raras*

Cefaléia, tontura, elevação das enzimas hepáticas, sedimento sintomático de ceftriaxona cálcica na vesícula biliar, oligúria, aumento da creatinina sérica, micose do trato genital, tremores, reações anafiláticas ou anafilactóides.

**Rocefin**<sup>®</sup> não deve ser misturado ou administrado simultaneamente com soluções ou produtos que contenham cálcio, mesmo por diferentes catéteres ou acessos venosos de infusão.

Em recém-nascidos foram relatados casos de reações fatais com precipitados de ceftriaxona-cálcio nos pulmões e rins. Em alguns casos, os catéteres de infusão e os tempos de administração de ceftriaxona e de soluções contendo cálcio diferiram.

Enterocolite pseudomembranosa e distúrbios da coagulação foram descritos como reações adversas raríssimas.

Casos muito raros de precipitação renal foram relatados, principalmente em crianças maiores que 3 anos e que foram tratadas ou com altas doses diárias (p. ex. doses maiores ou iguais a 80 mg/kg/dia) ou com dose total excedendo 10 gramas, com fatores de risco presentes (p. ex. restrição hídrica, repouso prolongado, etc). Este evento pode ser sintomático ou assintomático, pode levar à insuficiência renal, e é reversível com a descontinuação do **Rocefin**<sup>®</sup>.

#### *Reações adversas locais*

A injeção intramuscular sem a solução de lidocaína (diluyente) é dolorosa.

Em raros casos, reações de flebite ocorrem após administração intravenosa. Estas podem ser minimizadas pela prática de injeção lenta do produto (2 – 4 min.).

## 11. 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.

## 12. ARMAZENAGEM

### Condições de conservação

**Rocefin**<sup>®</sup> deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

### Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não use o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

MS – 1.0100.0132

Farm. Resp.: Guilherme N.Ferreira - CRF-RJ n° 4288

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd.,Kaiseraugst

Importado e distribuído no Brasil por:

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020

CEP 22710-104 - Rio de Janeiro/RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**

**[www.roche.com.br](http://www.roche.com.br)**

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

CDS: 4.0