

# Triaxon®

## ceftriaxona dissolvida



### CEFALOSPORINA PARENTERAL DE AMPLO ESPECTRO E AÇÃO PROLONGADA

#### APRESENTAÇÕES

- Pó para solução injetável IV 500mg:** Embalagens contendo 01 e 50 frascos-ampola + 01 e 50 ampolas de diluente com 5mL.
- Pó para solução injetável IV 500mg:** Embalagens contendo 01 e 50 frascos-ampola.
- Pó para solução injetável IV 1g:** Embalagens contendo 01 e 50 frascos-ampola + 01 e 50 ampolas de diluente com 10mL.
- Pó para solução injetável IV 1g:** Embalagens contendo 01 e 50 frascos-ampola.
- Pó para solução injetável IM 250mg:** Embalagens contendo 01 e 50 frascos-ampola + 01 e 50 ampolas de diluente com 2mL.
- Pó para solução injetável IM 500mg:** Embalagens contendo 01 e 50 frascos-ampola + 01 e 50 ampolas de diluente com 2mL.
- Pó para solução injetável IM 1g:** Embalagens contendo 01 e 50 frascos-ampola + 01 e 50 ampolas de diluente com 3,5mL.

#### USO INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 250mg contém:	
ceftriaxona dissolvida esteril (equivalente a 250mg de ceftriaxona).....	298,556mg
Cada frasco-ampola de 500mg contém:	
ceftriaxona dissolvida esteril (equivalente a 500mg de ceftriaxona).....	597,112mg
Cada frasco-ampola de 1g contém:	
ceftriaxona dissolvida esteril (equivalente a 1g de ceftriaxona).....	1,194224g
água para injeção.....	5mL
Cada ampola de diluente de 5mL contém:	
água para injeção.....	10mL
Cada mL da ampola de diluente de cloridrato de lidocaina 1% contém:	
cloridrato de lidocaina monoidratada (equivalente a 10mg de cloridrato de lidocaina anidra).....	10,66mg
Veículo q.s.p.....	1mL
Excipiente: água para injeção.	

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis à ceftriaxona, como por exemplo:

- Sepse;
- Meningite;
- Borrliose 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 otorinolaringológicas;
- Infecções genitais, inclusive gonorréia;
- Profilaxia peri-operatória de infecções.

#### 2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com ceftriaxona é eficaz em infecções de gravidade variável, incluindo a seps neonatal e no adulto, causadas por microrganismos sensíveis (Stone et al, 1984; Ghosen et al, 1981; Wiese, 1988). É indicado no tratamento empírico da meningite em crianças acima de 1 ano associado à ampicilina (Feigin et al, 1992). Sua eficácia em adultos é comparável à da associação ampicilina e cloranfenicol (Girgis et al, 1988) e, em crianças, aos seguintes antibióticos: cloranfenicol, ampicilina (isolados ou em associação), cefepime 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 graves (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 à do tratamento durante 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). Ceftriaxona mostrou-se eficaz no tratamento das infecções renais e do trato urinário, não-complicadas e complicadas (Brogden & Ward, 1988; Irvani & Richard, 1985). Sua eficácia e segurança também foram demonstradas em mulheres grávidas (Wing et al, 1998), crianças e adolescentes (Komoroski 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, tem eficácia similar quando comparado ao ciprofloxacino (Leibovitz et al, 2000). Sua eficácia também é observada no tratamento empírico de infecções bacterianas na

criança e adulto imunocomprometidos com neutropenia febril e câncer (Hoepelman et al, 1988; Menichetti et al, 1990; Ariffin et al, 2001). Nesses pacientes, o uso de ceftriaxona diário, uma vez ao dia, é mais custo-efetivo do que a ceftazidima, três doses ao dia, ambos em associação à ampicilina (Rossini et al, 1998; Ariffin et al, 2001). Na profilaxia peri-operatória 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 (Morris, 1993) e a cefotixina, em cirurgias abdominais (Morris, 1994). Em relação ao cefepime (este também em dose única), a eficácia nas cirurgias coloretais é semelhante (Zanella et al, 2000). Nas cirurgias ginecológicas, biliares e cardiovasculares, a eficácia de sua administração em dose única é similar a ceftriaxona 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 a ceftazidima (Thomas et al, 1999). Nas cirurgias ortopédicas sua eficácia é semelhante à da cefuroxima (Meyer, 1984). Na profilaxia de infecção após trauma penetrante, a administração precoce (dentro de 2 horas) de ceftriaxona 2g em dose única tem eficácia semelhante ao uso de cefotaxima na dose de 2g, 3 vezes ao dia por 3 dias associado a um menor custo de tratamento (Schmidt-Matthiesen et al, 1999). Ceftriaxona em uma única dose é eficaz para o tratamento da gonorréia com resultados de erradicação da bactéria que variam de 98 a 100% (Handfield et al, 1994; Jones et al, 1991). Sua eficácia em dose única no tratamento do câncer é similar à azitromicina (Martin et al, 1994). Sua associação com doxicilina é tão eficaz quanto a associação clindamicina e ciprofloxacino no tratamento da doença inflamatória pélvica (Arendondo 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:

- Ariffin H, Arasu A, Mahfuz M et al: Single-daily ceftriaxone plus amikacin versus three-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:38-43.
- Arendondo 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.
- Barnett E, Tese D, Klein J et al: Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. *Pediatrics* 1997; 99:23-28.
- 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.
- 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.
- Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H et al: Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 1987; 155:1322-1325.
- Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ et al: Treatment of late Lyme borreliosis - randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1:1191-1194.
- 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.
- Feigin RD, McCracken GH & Klein JO: Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:785-814.
- 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; 15:83-88.
- Ghosen V, Chamali R, Bar-Moshe O et al: Clinical study of Rocephin(R), a 3rd generation cephalosporin in various septicemias. *Chemotherapy* 1981; 27(suppl 1):100-103.
- 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.
- 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.
- Gomez-Jimenez J, Ribera E, Gasser E et al: Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1587-1592.
- 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.
- Handfield 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.
- Hemsell DL, Menon MO & Friedman AJ: Ceftriaxone or ceftazolin prophylaxis for the prevention of infection after vaginal hysterectomy. *Am J Surg* 1984; 148(Suppl 4a):22-26.
- 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.
- 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.
- 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.
- Keller R & Humair L: Treatment of severe lower respiratory tract infections with ceftriaxone (Ro 13-9004): a pilot study. *Chemotherapy* 1981; 27(suppl 1):93-99.
- 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.
- 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.

- 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.
- Mangi RJ, Peccerillo, Ryan J et al: Cefoperazone versus ceftriaxone monotherapy on nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:441-447.
- 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.
- Menichetti F, Del Favero A, Bucaneve G et al: Ceftriaxone versus aztreonam plus ceftazolin for infections in cancer patients with adequate neutrophil counts. *Infection* 1990; 18:166-169.
- Meyer JM: Comparative study of ceftriaxone and cefuroxime for perioperative prophylaxis in orthopedic surgery. *Am J Surg* 1984; 148:27-29.
- Moosa A & Rubidge CJ: Once daily ceftriaxone vs chloramphenicol for treatment of typhoid fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:696-699.
- 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.
- Morris WT: Effectiveness of ceftriaxone versus cefotaxim in reducing chest and wound infections after upper abdominal operations. *Am J Surg* 1994; 167:391-395.
- 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.
- Rascio N, Marsaglia GL & Ugazio AG: The treatment of pneumonia in children: ceftriaxone v amoxicillin plus tobramycin--an open trial. *Clin Trials J* 1985; 22:401-404.
- Rossini F, Piolletti 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.
- Saez-Llorens X & O'Ryan M: Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(3):356-361.
- 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.
- Soteriu M, Recker F, Geroulanos S et al: Perioperative antibiotic prophylaxis in cardiovascular surgery: a prospective randomized comparative trial of ceftazolin versus ceftriaxone. *World J Surg* 1989; 13:798-802.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wing DA, Hendershot CM, Debuque J et al: A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:249-253.
- 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

**Micriobiologia:** A atividade bactericida da ceftriaxona se deve 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 beta-lactamases, tanto cefalosporinas quanto penicilinas desses microrganismos. A ceftriaxona é normalmente ativa *in vitro* contra os seguintes microrganismos e suas respectivas infecções:

##### Acrobios Gram-positivos:

*Staphylococcus aureus* (metilicina-sensíveis), *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Streptococcus pyogenes* (Beta hemolítico grupo A), *Streptococcus agalactiae* (Beta hemolítico grupo B), *Streptococcus beta hemolítico* (grupo não-A ou B), *Streptococcus viridans* e *Streptococcus pneumoniae*.  
Obs: Os estafilococos metilicina-resistentes são resistentes às cefalosporinas, inclusive à ceftriaxona. Em geral, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Listeria monocytogenes* são também resistentes.

##### Acrobios Gram-negativos:

*Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (principalmente *Acinetobacter baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, *Bactéria Alcaligenes-like*, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (incluindo *C. amalonitica*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter spp.* (outs)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (antiga *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (outs), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas spp.* (outs)\*, *Providentia rettgeri*\*, *Providentia spp.* (outs), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (não-tifóide), *Serratia marcescens*\*, *Serratia spp.* (outs)\*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (outs).

\*Alguns isolados destas espécies são resistentes à ceftriaxona, principalmente devido à produção de beta-lactamase codificada cromossomalmente.  
\*\* Alguns isolados destas espécies são resistentes devido à produção de beta-lactamase de espectro ampliado mediada por plasmídeo.  
Obs: Muitas cepas de microrganismos anteriormente mencionados que apresentam

resistência a outros antibióticos, como por exemplo amino e ureidopenicilina, 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.

##### Microrganismos anaeróbicos:

*Bacteroides spp.* (bile sensíveis)\*, *Clostridium spp.* (exceto *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (outs), *Gaiffia anaerobica* (anteriormente *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*  
\* Alguns isolados desta espécie são resistentes devido a produção de beta-lactamase.  
Obs: Muitas cepas de *Bacteroides spp.* produtoras de beta-lactamases (especialmente *B. fragilis*) são resistentes.

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

ONCLS fornece os seguintes parâmetros para a ceftriaxona:

Teste de sensibilidade por diluição (concentrações inibitórias em mg/L): sensível = 8mg/L; moderadamente sensível 16-32mg/L; resistentes = 64mg/L.  
Teste de sensibilidade por difusão usando disco com 30mcg de ceftriaxona (diâmetro da zona de inibição em mm):  
sensível = 21mm, moderadamente sensível = 20-14mm, resistentes = 13mm.  
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, 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 depende de dose única de 1 g IM é de cerca de 81mg/L e é alcançada em 2 - 3 horas após a administração. As áreas sob as curvas de concentração plasmática x tempo, após administração IM e IV, são equivalentes. 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. Ceftriaxona mostrou excelente penetração tissular e nos líquidos orgânicos após dose de 1 - 2g. 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-espinhal, pleural, prostático e sinovial. Na administração intravenosa, a ceftriaxona difunde-se rapidamente para o líquido intersticial, onde a concentração bactericida contra organismos sensíveis é mantida por 24 horas.

**Ligação proteica:** A ceftriaxona liga-se de modo reversível à albumina, diminuindo a ligação com o aumento da concentração. Assim, para uma concentração plasmática <100mcg/mL, a ligação proteica é de 95%, enquanto para uma concentração de 300mcg/mL, a ligação é de 85%. Devido ao conteúdo mais baixo de 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. Concentrações da ceftriaxona >1,4mg/L têm sido encontradas no LCR, 24 horas após administração de 50 - 100mg/kg de ceftriaxona por via intravenosa (recém-nascido e lactentes, respectivamente). A concentração de pico no liquor é atingida cerca de 4 horas após injeção IV e resulta em um valor médio de 18mg/L. O grau de difusão médio no líquido cefalorraquidiano (LCR) corresponde a 17% da concentração plasmática nos pacientes com meningite bacteriana e 4% em pacientes com meningite asséptica.

Em pacientes adultos com meningite, a administração de 50mg/kg produz, em 2 a 24 horas, concentrações no LCR muitas vezes superiores às concentrações inibitórias mínimas necessárias para a grande maioria dos microrganismos 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:** A depuração total do plasma é 10 - 22mL/min. A depuração renal é 5 - 12mL/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 minimamente alterada, sendo a meia-vida de eliminação apenas discretamente aumentada. Se apenas a função renal está prejudicada, há um aumento da eliminação biliar da ceftriaxona; se apenas a função hepática está prejudicada, há um aumento da eliminação renal desta substância.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Triaxon® é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos do grupo das cefalosporinas. Pacientes com hipersensibilidade a penicilina também podem ser alérgicos a Triaxon®. 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 levando a um possível risco de encefalopatia bilirrubínica nesses pacientes. Triaxon® é contraindicado a recém-nascidos (≥ 28 dias) caso eles requeriram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV contendo cálcio, incluindo infusão contínua de cálcio como a nutrição parenteral, devido ao risco de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide itens Posologia e Modo de Usar e Reações Adversas – Interação com cálcio).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com outras cefalosporinas, reações anafiláticas fatais também foram relatadas, mesmo em pacientes com alergia desconhecida ou previamente expostos. A ocorrência de choque anafilático exige imediata intervenção.

Anemia hemolítica inune mediada foi observada em pacientes que receberam antibacterianos da classe das cefalosporinas, incluindo ceftriaxona. Casos graves de anemia hemolítica, incluindo óbitos, foram relatados durante o tratamento em adultos e crianças. Caso um paciente desenvolvesse 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) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo ceftriaxona, 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 de 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 estas 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 em uso 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 com os microrganismos não susceptíveis podem ocorrer como com outros agentes antibacterianos. 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 Triaxon®. Raramente esses achados se acompanham de sintomas. Em casos sintomáticos, recomenda-se tratamento clínico conservador. A interrupção do tratamento em pacientes sintomáticos fica a critério médico. A luz da evidência científica atual, não foram observados casos de precipitações intravasculares em crianças, exceto em recém-nascidos, tratados com ceftriaxona e soluções ou produtos que contenham cálcio. No entanto, Triaxon® não deve ser misturado ou administrado 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). Casos de pancreatite, possivelmente de etiologia biliar (obstrutiva), foram raramente relatados em pacientes tratados com ceftriaxona. A maior parte desses 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 cofator de ceftriaxona relacionado à precipitação biliar não pode ser descartado. A segurança e eficácia de ceftriaxona em recém-nascidos, lactentes e crianças foram estabelecidas para as doses descritas no item Posologia. Estudos mostraram que a ceftriaxona, assim como outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica. Triaxon® não é recomendado para neonatos, especialmente prematuros, que apresentem risco de desenvolver encefalopatia devido à hiperbilirrubinemia (vide item Contraindicações). Durante tratamentos prolongados, hemograma completo deve ser feito regularmente.

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. Ceftriaxona atravessa a barreira placentária. A segurança durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos. Estudos de reprodução em animais não evidenciaram embrião 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. Como Triaxon® é excretado no leite humano, em baixas concentrações, é recomendada cautela em mulheres que amamentam.

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 gravidade da infecção (vide item Posologia e Modo de Usar).

Uso em pacientes com insuficiência hepática e renal
Vide item Posologia e Modo de Usar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Não há dados que indiquem qualquer tipo de eventos adversos que possam levar a comprometimento da capacidade de dirigir ou operar máquinas.
Até o momento não há informações de que ceftriaxona possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento, não se observaram quaisquer alterações da função renal após administração simultânea de doses elevadas de ceftriaxona e potentes diuréticos, como a furosemida, em altas doses. Não existe também qualquer evidência de que ceftriaxona aumente a toxicidade renal dos aminoglicosídeos. Ceftriaxona não apresentou efeito similar ao provocado pelo dissulfiram após

administração de álcool.
Ceftriaxona não contém o radical N-metiltilioetrazol que está associado a uma possível intolerância ao álcool e a sangramentos observados com outras cefalosporinas. A proibição não tem influência sobre a eliminação de Triaxon®.

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

Diluentes contendo cálcio, como as soluções de Ringer ou Hartmann, não devem ser utilizados para a reconstituição de Triaxon® 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 Triaxon® é misturado com soluções contendo cálcio no mesmo acesso de administração IV. Triaxon® não deve ser administrado simultaneamente com soluções IV contendo cálcio, inclusive infusões contínuas contendo cálcio tais como as de nutrição parenteral, através de equipo em Y.

No entanto, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, Triaxon® e soluções que contenham cálcio podem ser administrados sequencialmente, se as linhas de infusão forem bem lavadas com um líquido compatível. Em estudos in vitro utilizando 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 Contraindicações).

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 ceftriaxona, 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 esse motivo a determinação de glicose na urina deve ser feita por métodos enzimáticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Condições de conservação
DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C), PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

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 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.

Após preparo, manter no refrigerador, entre 2 e 8°C, por até 24 horas ou manter a temperatura ambiente por até 6 horas.

Triaxon® não possui características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outros pós e soluções.

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.

Manten 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Recém-nascidos (abaixo de 14 dias): Dose única diária de 20 - 50mg/kg. Não ultrapassar 50mg/kg. Não é necessário diferenciar crianças prematuras de crianças nascidas a termo.

Triaxon® é contraindicado a recém-nascidos (≥ 28 dias) caso eles requeriram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV contendo 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 - 80mg/kg.

Para crianças de 50kg ou mais deve ser utilizada a posologia de adultos. Doses intravenosas maiores ou iguais a 50mg/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 Triaxon® 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.

Terapêutica associada: Tem sido demonstrado, em condições experimentais, um sinergismo entre ceftriaxona 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 morte causadas por microrganismos como, por exemplo, 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 100mg/kg em dose única diária (dose máxima de 4g). 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:

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

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

Gonorreia: Para o tratamento da gonorreia causada por cepas produtoras e não produtoras de penicilina, recomenda-se uma dose única intramuscular de 250mg.

Profilaxia no peri-operatório: Para prevenir infecção pós-operatória em cirurgia contaminada ou potencialmente contaminada, recomenda-se dose única de 1 a 2g de Triaxon®, 30 a 90 minutos antes da cirurgia. Em cirurgia colorretal, a administração de Triaxon® com ou sem um derivado 5-nitroimidazolico (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 não esteja prejudicada. Somente nos casos de insuficiência renal pré-terminal (depuração de creatinina < 10mL/min), a dose de Triaxon® não deve ser superior a 2g/dia. Não é necessário diminuir a dose de Triaxon® em pacientes com insuficiência hepática desde que a função renal não esteja prejudicada. No caso de insuficiências hepática e renal graves e concomitantes, deve-se determinar a concentração plasmática de Triaxon® 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 nesses pacientes pode ser alterada.

Modo de usar
Administração intramuscular
Diluir Triaxon® IM 250mg ou 500mg em 2mL e Triaxon® IM 1g em 3,5mL 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 1g em cada glútea. A solução de lidocaína nunca deve ser administrada por via intravenosa.

Administração intravenosa
Diluir Triaxon® IV 500mg em 5mL e Triaxon® IV 1g em 10mL de água para injeção 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, 2g de Triaxon® são dissolvidos em 40mL das seguintes soluções que não contenham cálcio: cloreto de sódio 0,9%, cloreto de sódio 0,45% + dextrose 2,5%, dextrose 5%, dextrose 10%, dextram 6% em dextrose 5%, infusão de amino-hidroxi-etil 6 - 10%, água esteril para injeção. A solução de Triaxon® não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos ou com outras soluções que não estas citadas acima, devido à possibilidade de incompatibilidade.

Incompatibilidades
Diluentes contendo cálcio, como as soluções de Ringer ou Hartmann, não devem ser utilizados para a reconstituição de Triaxon® 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 Triaxon® é misturado com soluções contendo cálcio no mesmo acesso de administração IV. Triaxon® não deve ser administrado simultaneamente com soluções IV contendo cálcio, inclusive infusões contínuas contendo cálcio tais como as de nutrição parenteral, através de equipo em Y.

No entanto, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, Triaxon® e soluções que contenham cálcio podem ser administrados sequencialmente, entre as infusões, 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 contendo cálcio (IV ou oral).

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

O volume final do medicamento preparado, segue abaixo:

Table with 4 columns: Triaxon® IM, Volume final, Triaxon® IV, Volume final. Rows show 250mg, 500mg, and 1g concentrations and their respective final volumes.

A dose de substância ativa por Kg de peso corpóreo, segue abaixo:

Table with 3 columns: Concentrações de Triaxon®, Quantidade nominal de substância ativa, Dose Max. teórica de substância ativa por Kg\*. Rows show 250mg, 500mg, and 1g concentrations.

\* Para este cálculo foi considerado o peso médio corpóreo de 70Kg.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Triaxon® geralmente é bem tolerado. Durante o uso de Triaxon® foram observados os seguintes eventos adversos, os quais podem desaparecer espontaneamente ou com a descontinuação do uso.

Durante tratamentos prolongados, hemograma completo deve ser feito regularmente.

Reação comum (>1/100 e <1/10): fezes amolecidas, náuseas, vômitos, diarreia, estomatite e glossite. Alterações hematológicas, como eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia. Casos isolados de agranulocitose (<500/mm³) foram relatados, a maior parte deles após 10 dias de tratamento e doses totais de 20g ou mais.

Reação incomum (>1/1000 e <1/100): reações cutâneas como exantema, dermatite alérgica, prurido, urticária, edema e eritema. Foram relatados, casos isolados se graves reações cutâneas como: eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson ou Síndrome de Lyell/necrose epidérmica tóxica.

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000): aumento das enzimas hepáticas, oligúria, aumento na creatinina sérica, micose no trato genital, febre, tremores, reações anafiláticas e anafilatóides. Em raros casos, reações de flebite ocorreram após administração intravenosa. Estas podem ser minimizadas pela prática de injeção lenta do produto (2 - 4 min).

O ultrassom da vesícula biliar pode mostrar imagens de sedimento (que podem ser confundidas com cálculos) que desaparecem com a suspensão da droga. A injeção intramuscular sem a solução de lidocaína (dilúente) é dolorosa.

Casos de pancreatite, possivelmente de etiologia biliar (obstrutiva), foram raramente relatados em pacientes tratados com Triaxon®. A maior parte desses 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 cofator de Triaxon® relacionado à precipitação biliar não pode ser descartado.

Reação muito rara (<1/10.000): entorocelulo pseudomembranosa, distúrbios de coagulação. Precipitação renal foi relatada, principalmente em crianças maiores que 3 anos e que foram tratadas ou com altas doses diárias (p. e. doses maiores ou iguais a 80mg/kg/dia) ou com dose total excedendo 10g e apresentando outros fatores de risco (por exemplo restrição hídrica, confinamento a cama, etc). Esse evento pode ser sintomático ou assintomático, pode levar à insuficiência renal e é reversível com a descontinuação de Triaxon®.

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 1mM (em excesso de concentrações obtidas in vivo, após administração de 2g de ceftriaxona em perfusão durante 30 minutos) foram usadas em combinação com concentrações de cálcio de até 12mM (48mg/dL). A recuperação de ceftriaxona do plasma foi reduzida com concentrações de cálcio de 6mM (24mg/dL) ou superior no plasma de adultos ou 4mM (16mg/dL) ou superior no plasma neonatal. Isso pode ser reflexo da precipitação de ceftriaxona cálcica.

Em recém-nascidos que receberam ceftriaxona e soluções contendo 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 e para as soluções contendo cálcio, e em algumas destas vias de infusão foi observado um precipitado. Pelo menos uma fatalidade foi relatada com um recém-nascido no qual ceftriaxona e soluções contendo cálcio foram administrados 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.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotline/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370.0348
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

Dilúente água para injeção em ampola plástica
Produzido e Embalado por:
ISOFARMA INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA
Rua Manoel Mavignier, 5000, Precabura - Eusébio - CE
CNPJ - 02.281.006/0001-00 - Indústria Brasileira

LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECETA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/07/2011.

403109002

