



BULA:

TRIOXINA INJETÁVEL

CÓD. 4004039

COR: 1x1

Pantone Process Black C

Dimensão: 310 x 210 mm

Escala: 100%

Plataforma: Macintosh

Software: Indesign CS3

Prova nº 10

Data: 28/04/2011

Revisado por: DME - Alexandre

Alterações

- Nova arte
- Alteração do código de 024101 para 4004039
- Alterção do Farm. Resp. de Ishii para Vanessa Cristina Scaldelai Stierle
- Alterção da faixa etária
- Alteração do Farm. Resp. Tiago César da Silva Andrade para Daniela Batista de Paiva
- Inclusão do código laetus 406
- Adequação a RDC 44

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.

A ceftriaxona sódica 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”).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

Gerais: 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 ceftriaxona sódica. 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, podem 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, ceftriaxona não deve ser misturada 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 por obstrução biliar foram relatados em pacientes tratados com ceftriaxona sódica. A maioria dos pacientes apresentava fatores de risco para estase biliar e barro biliar, por exemplo: tratamento prévio intenso, doença grave e nutrição parenteral total. O papel de fator desencadeante ou de co-fator da ceftriaxona sódica relacionada à precipitação biliar não pode ser descartada.

A segurança e eficácia da ceftriaxona sódica 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. Ceftriaxona sódica não é recomendado para neonatos, especialmente prematuros que apresentem risco de desenvolver encefalopatia devido à hiperbilirrubinemia (vide item “Contraindicações”). Durante tratamentos prolongados, deve-se fazer controle regular do hemograma.

Categoria de risco na gravidez: B.

Gravidez: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A ceftriaxona atravessa a barreira placentária. A segurança durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos. Estudos de reprodução em animais não evidenciaram efeitos 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 observado embrio ou teratogenicidade.

Amamentação: como a ceftriaxona sódica é excretada 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.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Até o momento, não se observou quaisquer alterações da função renal após administração simultânea de doses elevadas de ceftriaxona sódica e potentes diuréticos, como a furosemida, em altas doses.

Não existe também qualquer evidência de que a ceftriaxona sódica aumenta a toxicidade renal dos aminoglicosídeos.

A ceftriaxona sódica não apresentou efeito similar ao provocado pelo dissulfiram após administração de álcool.

A ceftriaxona não contém o radial N-metiliotetrazol que está associado a uma possível intolerância ao álcool e a sangramentos observados com outras cefalosporinas.

A probenecida não tem influência sobre a eliminação da ceftriaxona sódica. Em estudo *in vitro* efeitos antagonicos foram observados com o uso combinado de cloranfenicol e ceftriaxona.

INTERFERÊNCIAS EM EXAMES LABORATORIAIS:

Nos pacientes tratados com a ceftriaxona sódica o teste de Coombs pode raramente se tornar falso-positivo, assim como o teste para galactosemia.

Os métodos não enzimáticos para a determinação de glicose na urina podem fornecer resultados falso-positivos. Por este motivo a determinação de glicose na urina deve ser feita por métodos enzimáticos.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS:

A ceftriaxona sódica é geralmente bem tolerada. Durante o seu uso 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/mm³) 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 adversas graves (eritema multiforme, Síndrome de Steven-Johnson, ou Síndrome de Lyell – necrólise epidérmica tóxica) foram relatados.

Reações adversas raras

Cefaleia, 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 anafilatóides.

Ceftriaxona sódica não deve ser misturada 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 rarríssimas.

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 da ceftriaxona sódica

Reações adversas locais

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

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

POSOLOGIA:

Adultos e crianças acima de 12 anos: a dose usual é de 1 – 2 g de TRIOXINA 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 endovenosas 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 do produto deve ser descontinuada durante um período mínimo de 48 a 72 horas após o desaparecimento da febre ou após se obter evidência de erradicação da bactéria.

Terapêutica associada: têm sido demonstrado, em condições experimentais, um sinergismo entre a ceftriaxona sódica 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 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 meningitides 4 dias
Haemophilus influenzae 6 dias
Streptococcus pneumoniae 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 TRIOXINA, 30 a 90 minutos antes da cirurgia. Em cirurgia colorretal a administração de TRIOXINA e 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 TRIOXINA não deve ser superior a 2 g/ dia. Não é necessário diminuir a dose de TRIOXINA 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 ceftriaxona sódica 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.

Incompatibilidades: a TRIOXINA não deve ser diluída 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, amascrina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos.

Prazo de validade:

As soluções reconstituídas permanecem estáveis física e quimicamente por 6 horas à temperatura ambiente (ou por 24 horas no refrigerador entre 2 a 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.

Administração endovenosa: diluir TRIOXINA EV 1 g em 10 mL de água para injetáveis e então administrar por via endovenosa direta, durante 2 a 4 minutos.

Infusão contínua: a infusão deve ser administrada em pelo menos 30 minutos. Para infusão endovenosa, 2 g de TRIOXINA são dissolvidas em 40 mL das seguintes soluções que não contenham cálcio; cloreto de sódio 0,9%, cloreto de sódio 0,45% + dextrose 5%, dextrose 10%, dexam 6% em dextrose 5%; infusão de amino-hidroxí-etil 6 – 10%, água para injetáveis. A solução de TRIOXINA não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos ou com outras soluções que não estão citadas acima.

Administração intramuscular: diluir TRIOXINA IM 1 g em 3,5 mL de uma solução de lidocaína 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 endovenosa.

SUPERDOSAGEM:

Em casos de superdosagem, a concentração da droga não deve ser reduzida por hemodíalise ou diálise peritonial. Não há antídoto específico. O tratamento deve ser sintomático.

PACIENTES IDOSOS:

Alterações na farmacocinética relacionada a idade são relativamente pequenas e o ajuste de dosagem não é indicada em pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA	
Número do lote, data da fabricação e data da validade:	vide cartucho
Registro MS – 1.0497.0178	



UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Embu-Guaçu - SP	
CEP 06900-000 SAC 0800 11 1559	
CNPJ 60.665.981/0001-18 – Indústria Brasileira	
Farm. Resp.: Vanessa Cristina Scaldelai Stierle CRF-SP nº 15895	
Fabricado na unidade fabril:	
Rua José Pedro de Souza, 105 – Pouso Alegre – MG	
CEP 37550-000 CNPJ 60.665.981/0005-41	
Indústria Brasileira	
Farm. Resp.: Daniela Batista de Paiva CRF-MG nº 20617	

Trioxina ceftriaxona sódica	
Pó para solução injetável	



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Pó estéril para solução injetável IM 1,0 g; embalagem com 1 frasco-ampola + diluente de 3,5 mL e 50 frascos ampola + 50 diluentes de 3,5 mL.
Pó estéril para solução injetável EV 1,0 g; embalagem com 50 frascos-ampola.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Pó para Solução Injetável IM

Cada frasco-ampola de 1,0 g contém:
ceftriaxona1g
(na forma de ceftriaxona sódica)

Cada ampola de diluente contém:
Solução de lidocaína a 1 % 3,5 mL

Pó para Solução Injetável EV

Cada frasco-ampola de 1,0 g contém:
ceftriaxona1g
(na forma de ceftriaxona sódica)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO:

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

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO:

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), e proteger da luz e da umidade.

PRAZO DE VALIDADE:

24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:

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

Você deve comunicar ao seu médico se estiver grávida ou com intenção de engravidar. Seu médico irá decidir quando você deve usar TRIOXINA. 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 TRIOXINA excretada no leite.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando.

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.

MODO DE USO:

Aspecto físico: pó cristalina branco a laranja amarelado. Diluente: líquido límpido, incolor. Seu médico sabe quando você deve parar com o TRIOXINA. 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 TRIOXINA 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.

TRIOXINA IM deve ser administrado em injeção profunda na região glútea após fazer a diluição de TRIOXINA 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 2° e 8°C (na geladeira).

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

TRIOXINA EV deve ser administrado na veia de modo lento (2 a 4 minutos) após fazer a diluição de TRIOXINA EV 1g em 10 mL de água para injetáveis. 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).

TRIOXINA EV Infusão contínua

A infusão deve ser administrada em pelo menos 30 minutos. Para infusão endovenosa, 2 g de **TRIOXINA** 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 **TRIOXINA** não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos ou com outras soluções que não estas citadas acima, devido à possibilidade de incompatibilidade.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS:

Somados aos efeitos benéficos do tratamento de **TRIOXINA** é possível a ocorrência de efeitos indesejáveis durante o tratamento, mesmo quando este produto é utilizado corretamente. **TRIOXINA** 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.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

RISCOS DO MEDICAMENTO

CONTRAINDICAÇÕES:

TRIOXINA não deve ser utilizado em pacientes com reconhecida alergia aos antibióticos do grupo das cefalosporinas e penicilinas. Recém-nascidos com hiperbilirubinemia 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.

TRIOXINA é contraindicado 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

TRIOXINA não deve ser misturado ou administrado simultaneamente com soluções ou produtos que contenham cálcio, 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 de **TRIOXINA**.

TRIOXINA 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, amsacrina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos.

Não há contraindicação 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 SUA SAÚDE.

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.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS:

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 micro-organismos Gram-positivos e Gram-negativos sendo altamente estável à maioria das beta-lactamases, tanto cefalosporinases quanto penicilinases desses micro-organismos. A ceftriaxona é normalmente ativa *in vitro* contra os seguintes micro-organismos e suas respectivas infecções:

Aeróbios Gram-positivos:

Staphylococcus aureus (meticilina-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 meticilina-resistentes são resistentes às cefalosporinas, inclusive à ceftriaxona. Em geral, *Enterococos faecalis*, *Enterococos faecium* e *Listeria monocytogenes* são também resistentes.

Aeróbios Gram-negativos:

Acinetobacter lwoffi;

Acinetobacter anitratus (principalmente *Acinetobacter baumannii*);

Aeromonas hydrophila;

Alcaligenes faecalis;

Alcaligenes odonans,

bactéria *Alcaligenes-like*;

Borrelia burgdofleri;

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;

Haflnia alvei;

Klebsiella oxytoca,

*Klebsiella pneumoniae***;

Moraxella osloensis;

Moraxella spp. (outras);

Moraxella morganii;

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 plasmídio, de espectro ampliado.

Obs: muitas cepas de micro-organismos 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.

Micro-organismos anaeróbicos:

Bacteroides spp. (bile sensíveis)*;

Clostridium spp.(exceto *C. difficile*),

Fusobacterium nucleatum, *Fusobacterium* spp (outros),

Gaflkia 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. fragilis*) 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; resistente = 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 micro-organismos 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 sadios. As áreas sob as curvas de concentração plasmática x tempo, após administração IM e EV 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-espinhal, 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 ceftriaxona sódica por via endovenosa (recém-nascido e lactentes, respectivamente). A concentração de pico no líquor é atingida cerca de 4 horas após injeção EV 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 micro-organismos 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 sadios 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com ceftriaxona sódica é eficaz nas infecções de gravidade variável incluindo a seps neonatal e no adulto causadas por micro-organismos sensíveis (Stone *et al*, 1984; Ghosen *et al*, 1981; Wies,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).

A ceftriaxona sódica 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 (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, 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 de ceftriaxona sódica 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 ístinais (Morris, 1993) e ao cefoxítine, 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 símlar 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 ceftriaxona sódica 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).

A ceftriaxona sódica em uma única dose é eficaz para o tratamento da gonorreia 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 cânceroide 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).

INDICAÇÕES:

No tratamento de infecções causadas por micro-organismos sensíveis à ceftriaxona, como por exemplo:

- Seps;
- Meningite;
- Borreliose de Lyme disseminada (estágios iniciais e tardios da doença) (Doença de Lyme);
- Infecções intra-abdominais (peritonites, infecções do trato gastrintestinal e biliar);
- Infecções ósseas, articulares, tecidos moles, pele e feridas;
- Infecções em pacientes imunocomprometidos;
- Infecções renais e do trato urinário;
- Infecções do trato respiratório, particularmente pneumonia e infecções otorrinolaringológicas;
- Infecções genitais, inclusive gonorreia;
- Profilaxia de infecções peri-operatórias.

CONTRAINDICAÇÕES:

A ceftriaxona sódica está contraindicada em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos do grupo das cefalosporinas. Em pacientes hipersensíveis à penicilina deve-se levar em conta a possibilidade de reações