

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ceftriaxona Hikma 500 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV
500 mg/5 ml pó e solvente para solução injetável

Ceftriaxona Hikma 1000 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV
1000 mg/10 ml pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa é a ceftriaxona na forma de sal sódico.

Um frasco para injetáveis contém substância seca equivalente a 500 mg e 1000 mg de ceftriaxona.

Composição qualitativa	Ceftriaxona Hikma 500 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV	Ceftriaxona Hikma 1000 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV
Substância ativa:		
Ceftriaxona (base anidra)	500 mg	1000 mg
Ceftriaxona sódica sesquater-hidratada	596,5 mg	1193 mg

Ceftriaxona Hikma 500 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV e Ceftriaxona Hikma 1000 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV contêm aproximadamente 83 mg (3,6 mEq) de sódio por grama de ceftriaxona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.
Via de administração intravenosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ceftriaxona Hikma está indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos e em crianças, incluindo recém-nascidos de termo (desde o nascimento):

Meningite bacteriana
 Pneumonia adquirida na comunidade
 Pneumonia adquirida no hospital
 Otite média aguda
 Infeções intra-abdominais
 Infeções complicadas do trato urinário (incluindo pielonefrite)
 Infeções dos ossos e articulações
 Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles
 Gonorreia
 Sífilis
 Endocardite bacteriana

Ceftriaxona Hikma pode ser utilizado:

Para o tratamento de exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crónica em adultos
 Para o tratamento de borreliose de Lyme disseminada (inicial [etapa II] e tardia [etapa III]) em adultos e em crianças, incluindo recém-nascidos a partir dos 15 dias de idade
 Para a profilaxia pré-operatória de infeções do local cirúrgico
 Na gestão de doentes neutropénicos com febre que se suspeite ser devida a uma infeção bacteriana
 No tratamento de doentes com bacteriemia que ocorre em associação com, ou que se suspeite de estar associada com, qualquer das infeções listadas acima

Ceftriaxona Hikma deve ser coadministrado com outros agentes antibacterianos sempre que o espetro possível de bactérias causadoras não seja abrangido pelo seu espetro (ver secção 4.4).

Devem ser tidas em consideração as normas orientadoras sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose depende da gravidade, suscetibilidade, local, tipo de infeção e da idade e função hepatorrenal do doente.

As doses recomendadas nas tabelas abaixo são as doses geralmente recomendadas nestas indicações. Em casos particularmente graves, deverá ser considerada a dose na extremidade superior do limite recomendado.

Adultos e crianças com idade superior a 12 anos (≥ 50 kg)

Dose de Ceftriaxona*	Frequência do tratamento**	Indicações
1-2 g	Uma vez por dia	Pneumonia adquirida na comunidade
		Exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crónica
		Infeções intra-abdominais
		Infeções complicadas do trato urinário (incluindo pielonefrite)

2 g	Uma vez por dia	Pneumonia nosocomial (adquirida no hospital)
		Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles
		Infeções dos ossos e articulações
2-4 g	Uma vez por dia	Gestão de doentes neutropénicos com febre que se suspeite ser devida a uma infecção bacteriana
		Endocardite bacteriana
		Meningite bacteriana

(*) Na bacteriemia documentada, deve ser considerada a dose na extremidade superior do limite recomendado.

(**) Administração duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) pode ser considerada quando são administradas doses diárias superiores a 2 g

Indicações para adultos e crianças com idade superior a 12 anos (≥ 50 kg) que requerem esquemas de dosagem específicos:

Otite média aguda

Pode ser administrada uma única dose intramuscular de Ceftriaxona Hikma 1-2 g. Dados limitados sugerem que em casos em que o doente está gravemente doente ou a terapêutica anterior falhou, Ceftriaxona Hikma pode ser eficaz quando administrado numa dose intramuscular diária de 1-2 g durante 3 dias.

Profilaxia pré-operatória de infecções do local cirúrgico

2 g em dose única pré-operatória.

Gonorreia

500 mg em dose única intramuscular.

Sífilis

As doses geralmente recomendadas são 500 mg – 1 g uma vez por dia, aumentada para 2 g uma vez por dia para a neurosífilis, durante 10 – 14 dias. As doses recomendadas na sífilis, incluindo neurosífilis, são baseadas em dados limitados. Devem ser tidas em consideração orientações nacionais ou locais.

Borreliose de Lyme disseminada (inicial [etapa II] e tardia [etapa III])

2 g uma vez por dia durante 14 – 21 dias. As durações recomendadas do tratamento variam e devem ser tidas em consideração orientações nacionais ou locais.

População pediátrica

Recém-nascidos, lactentes e crianças com 15 dias até aos 12 anos de idade (< 50 kg)

As crianças com um peso corporal de 50 kg, ou mais, devem receber a dose habitual de adulto.

Dose de ceftriaxona*	Frequência do tratamento**	Indicações
50-80 mg/kg	Uma vez por dia	Infeções intra-abdominais
		Infeções complicadas do trato urinário (incluindo pielonefrite)

50-80 mg/kg	Uma vez por dia	Pneumonia adquirida na comunidade
		Pneumonia adquirida no hospital
50-100 mg/kg (máx. 4 g)	Uma vez por dia	Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles
		Infeções dos ossos e articulações
		Gestão de doentes neutropénicos com febre que se suspeite ser devida a uma infecção bacteriana
80-100 mg/kg (máx. 4 g)	Uma vez por dia	Meningite bacteriana
100 mg/kg (máx. 4 g)	Uma vez por dia	Endocardite bacteriana

(*) Na bactériemia documentada, deverá ser considerada a dose na extremidade superior do limite recomendado.

(**) Administração duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) pode ser considerada quando são administradas doses diárias superiores a 2 g

Indicações para recém-nascidos, lactentes e crianças com 15 dias até aos 12 anos de idade (< 50 kg) que requerem esquemas de dosagem específicos:

Otite média aguda

Para o tratamento inicial da otite média aguda, pode ser administrada uma única dose intramuscular de Ceftriaxona Hikma de 50 mg/kg. Dados limitados sugerem que em casos em que a criança está gravemente doente ou que a terapêutica inicial falhou, Ceftriaxona Hikma pode ser eficaz quando administrado numa dose intramuscular diária de 50 mg/kg durante 3 dias.

Profilaxia pré-operatória de infecções do local cirúrgico
50-80 mg/kg em dose única pré-operatória.

Sífilis

As doses geralmente recomendadas são 75-100 mg/kg (máx. 4 g) uma vez por dia, durante 10 – 14 dias. As doses recomendadas na sífilis, incluindo neurosífilis, são baseadas em dados muito limitados. Devem ser tidas em consideração normas orientadoras nacionais ou locais.

Borreliose de Lyme disseminada (inicial [etapa II] e tardia [etapa III])
50-80 mg/kg uma vez por dia durante 14 – 21 dias. As durações recomendadas do tratamento variam e devem ser tidas em consideração normas orientadoras nacionais ou locais.

Recém-nascidos entre os 0 e os 14 dias de idade

Ceftriaxona Hikma está contraindicado em recém-nascidos prematuros até uma idade pós-menstrual de 41 semanas (idade gestacional + idade cronológica).

Dose de ceftriaxona*	Frequência do tratamento	Indicações
20-50 mg/kg	Uma vez por dia	Infeções intra-abdominais
		Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles
		Infeções complicadas do trato urinário (incluindo pielonefrite)
		Pneumonia adquirida na comunidade

		Pneumonia adquirida no hospital
		Infecções dos ossos e articulações
		Gestão de doentes neutropénicos com febre que se suspeite ser devida a uma infecção bacteriana
50 mg/kg	Uma vez por dia	Meningite bacteriana
		Endocardite bacteriana

(*) Na bacteriemia documentada, deverá ser considerada a dose na extremidade superior do limite recomendado.

A dose diária máxima de 50 mg/kg não deve ser excedida.

Indicações para recém-nascidos entre os 0 e os 14 dias de idade que requerem esquemas de dosagem específicos:

Otite média aguda

Para o tratamento inicial da otite média aguda, pode ser administrada uma única dose intramuscular de Ceftriaxona Hikma de 50 mg/kg.

Profilaxia pré-operatória de infecções do local cirúrgico
20-50 mg/kg em dose única pré-operatória.

Sífilis

As doses geralmente recomendadas são 50 mg/kg uma vez por dia durante 10 – 14 dias. As doses recomendadas na sífilis, incluindo neurosífilis, são baseadas em dados muito limitados. Devem ser tidas em consideração normas orientadoras nacionais ou locais.

Duração da terapêutica

A duração da terapêutica varia de acordo com a evolução da doença. Tal como com a antibioterapia em geral, a administração de ceftriaxona deve continuar por um período de 48-72 horas após o desaparecimento da febre ou evidência de erradicação bacteriana ter sido alcançada,

Idosos

As doses recomendadas para adultos não requerem modificações nos idosos, desde que a função hepática e renal seja satisfatória.

Doentes com afeção hepática

Os dados disponíveis não indicam a necessidade de ajuste da dose quando há compromisso ligeiro ou moderado da função hepática, desde que a função renal não esteja comprometida.

Não existem dados de estudos em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Em doentes com compromisso renal, não existe necessidade de reduzir a dose de ceftriaxona, desde que a função hepática não esteja comprometida. Apenas em casos de insuficiência

renal pré-terminal (clearance da creatinina < 10 ml/min), a dose de ceftriaxona não deve exceder 2 g por dia.

Em doentes submetidos a diálise, não é necessária uma dose adicional após a diálise. A ceftriaxona não é removida por diálise peritoneal nem por hemodiálise. A monitorização clínica apertada da segurança e eficácia é aconselhada.

Doentes com compromisso hepático e afeção renal graves

Aconselha-se a monitorização clínica apertada da segurança e eficácia em doentes com compromisso hepático e afeção renal graves.

Modo de administração

Ceftriaxona Hikma pode ser administrado por perfusão intravenosa por um período de pelo menos 30 minutos (via de administração preferida) ou por injeção intravenosa lenta durante 5 minutos. A injeção intravenosa intermitente deve ser administrada durante 5 minutos preferencialmente em veias de maior calibre. Doses intravenosas de 50 mg/kg, ou mais, em lactentes e crianças até os 12 anos de idade devem ser administradas por perfusão. Em recém-nascidos, devem ser administradas doses intravenosas por um período superior a 60 minutos para reduzir o risco potencial de encefalopatia por bilirrubina (ver secção 4.3 e 4.4). A administração intramuscular deve ser considerada quando a via intravenosa não é possível ou é menos apropriada para o doente. Para doses maiores que 2 g deve ser utilizada a administração intravenosa.

A ceftriaxona está contraindicada em recém-nascidos (≤ 28 dias) caso eles necessitem (ou seja expetável que necessitem) de tratamento com soluções intravenosas que contenham cálcio, incluindo perfusões contínuas que contenham cálcio como a nutrição parenteral, devido ao risco de precipitação da ceftriaxona-cálcio (ver secção 4.3).

Não devem ser utilizados solventes que contenham cálcio (p. ex. solução de Ringer ou solução de Hartmann) para reconstituir frascos para injetáveis de ceftriaxona, ou para diluir ainda mais um frasco para injetável reconstituído para administração intravenosa, pois pode formar-se um precipitado. A precipitação de ceftriaxona-cálcio também pode ocorrer quando a ceftriaxona é misturada, na mesma via de administração intravenosa, com soluções que contenham cálcio. Como tal, a ceftriaxona e as soluções que contenham cálcio não podem ser misturadas ou administradas simultaneamente (ver secções 4.3, 4.4 e 6.2).

Para a profilaxia pré-operatória de infeções do local cirúrgico, a ceftriaxona deverá ser administrada 30-90 minutos antes da cirurgia.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à ceftriaxona, a qualquer outra cefalosporina ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

História conhecida de hipersensibilidade grave (p. ex. reação anafilática) a qualquer outro tipo de antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas, monobactamos e carbapenemes).

A ceftriaxona está contraindicada em:

Recém-nascidos prematuros até uma idade pós-menstrual de 41 semanas (idade gestacional + idade cronológica)*

Recém-nascidos de termo (até 28 dias de idade):

- com hiperbilirrubinemia, icterícia, hipoalbuminemia ou acidólicos, pois estas são situações em que é provável que a fixação da bilirrubina esteja comprometida*
- caso necessitem (ou seja expetável que necessitem) de tratamento com cálcio endovenoso, ou de perfusões contendo cálcio, devido ao risco de precipitação de um sal ceftriaxona-cálcio (ver secções 4.4, 4.8 e 6.2).

*Estudo in vitro mostraram que a ceftriaxona pode deslocar a bilirrubina dos locais de ligação à albumina plasmática, levando a um possível risco de encefalopatia por bilirrubina nestes doentes.

As contraindicações da lidocaína devem ser excluídas antes da injeção intramuscular de ceftriaxona, quando a solução de lidocaína é utilizada como solvente (ver secção 4.4). Ver informação no Resumo das Características do Medicamento da lidocaína, nomeadamente as contraindicações.

As soluções de ceftriaxona contendo lidocaína nunca deverão ser administradas por via intravenosa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Como acontece com todos os antibióticos beta-lactâmicos, foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (ver secção 4.8). No caso de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com ceftriaxona deve ser imediatamente interrompido e devem ser iniciadas medidas de emergência adequadas. Antes do início da terapêutica, deve-se estabelecer se o doente tem história de reações de hipersensibilidade graves à ceftriaxona, a outras cefalosporinas ou a qualquer outro tipo de antibiótico beta-lactâmico. Deve-se ter cuidado caso a ceftriaxona seja administrada a doentes com história de hipersensibilidade não grave a outros antibióticos beta-lactâmicos.

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (síndrome de Stevens Johnson ou síndrome de Lyell/necrólise epidérmica tóxica); no entanto, a frequência destes eventos é desconhecida (ver secção 4.8).

Interações com produtos que contenham cálcio

Foram descritos casos de reações fatais em recém-nascidos prematuros e de termo, com idade inferior a 1 mês, que apresentavam precipitados de cálcio-ceftriaxona nos pulmões e rins. Pelo menos um deles recebeu ceftriaxona e cálcio em tempos diferentes e através de vias intravenosas diferentes. Nos dados científicos disponíveis não existem notificações de precipitados intravasculares confirmados em doentes, à exceção de recém-nascidos, tratados com ceftriaxona e soluções que contenham cálcio ou quaisquer outros produtos contendo cálcio. Estudos in vitro demonstraram que os recém-nascidos apresentam um risco aumentado de precipitação de ceftriaxona-cálcio, em comparação com outros grupos etários.

Em doentes com qualquer idade, a ceftriaxona não pode ser misturada ou administrada simultaneamente com quaisquer soluções intravenosas que contenham cálcio, mesmo através

de vias de perfusão diferentes ou em locais de perfusão diferentes. No entanto, em doentes com idade superior a 28 dias, a ceftriaxona e as soluções com cálcio podem ser administradas sequencialmente, uma após a outra, se forem utilizadas vias de perfusão em locais diferentes, ou se as vias de perfusão forem substituídas ou cuidadosamente lavadas entre as perfusões, com solução salina fisiológica, para evitar a precipitação. Em doentes que necessitem de perfusão contínua com soluções de nutrição parentérica total (NPT) que contenham cálcio, os profissionais de saúde poderão considerar a utilização de tratamentos antibacterianos alternativos, que não tenham um risco semelhante de precipitação. Se a utilização de ceftriaxona for considerada necessária em doentes que requeiram nutrição contínua, as soluções de NPT e a ceftriaxona podem ser administradas simultaneamente, embora através de diferentes vias de perfusão em locais diferentes. Em alternativa, a perfusão da solução de NPT pode ser interrompida durante o período da perfusão de ceftriaxona e a lavagem cuidada das vias de perfusão entre as soluções (ver secções 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2).

População pediátrica

A segurança e a efetividade de Ceftriaxona Hikma em recém-nascidos, lactentes e crianças foram estabelecidas para as dosagens descritas em Posologia e modo de administração (ver secção 4.2). Os estudos demonstraram que a ceftriaxona, tal como algumas outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica.

Ceftriaxona Hikma está contraindicado em prematuros e recém-nascidos de termo com risco de desenvolverem encefalopatia por bilirrubina (ver secção 4.3).

Anemia hemolítica imunomediada

Foi observada anemia hemolítica imunomediada em doentes tratados com antibióticos da classe das cefalosporinas, incluindo Ceftriaxona Hikma (ver secção 4.8). Foram notificados casos graves de anemia hemolítica, incluindo mortes, durante o tratamento com Ceftriaxona Hikma em adultos e crianças.

Caso um doente desenvolva anemia durante a terapêutica com ceftriaxona, deve-se considerar o diagnóstico de anemia associada a cefalosporinas e deve-se descontinuar a ceftriaxona até que a etiologia seja determinada.

Tratamento prolongado

Durante um tratamento prolongado, devem-se efetuar análises sanguíneas completas em intervalos regulares.

Colite/Proliferação de micro-organismos não sensíveis

Foram notificados casos de colite associada a antibiótico e colite pseudomembranosa com quase todos os antibióticos, incluindo ceftriaxona, e podem variar em gravidade desde leve até risco de vida. Deste modo, é importante considerar este diagnóstico em doentes que tenham diarreia durante ou subsequente à administração de ceftriaxona (ver secção 4.8). Deve-se considerar a interrupção da terapêutica com ceftriaxona e a administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*. Medicamentos que inibam o peristaltismo não devem ser administrados.

Tal como com outros antibióticos, podem ocorrer superinfeções por microrganismos não sensíveis.

Insuficiência renal e hepática grave

Aconselha-se a monitorização clínica apertada da segurança e eficácia na insuficiência renal e hepática graves (ver secção 4.2).

Interferência com análises serológicas

Pode ocorrer interferência com o teste de Coombs, dado que Ceftriaxona Hikma pode levar a resultados falsos-positivos da análise. Ceftriaxona Hikma pode levar a falsos-positivos na análise da galactosemia (ver secção 4.8).

Métodos não enzimáticos para a determinação da glucose na urina podem dar origem a resultados falsos-positivos. Durante a terapêutica com Ceftriaxona Hikma, a determinação da glucose na urina deve ser realizada enzimaticamente (ver secção 4.8).

Sódio

Cada grama de Ceftriaxona Hikma contém 3,6 mmol de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Espetro antibacteriano

A ceftriaxona tem um espetro limitado de atividade antibacteriana e pode não ser adequada para utilização em monoterapia no tratamento de alguns tipos de infecções, exceto se o agente patogénico já tiver sido confirmado (ver secção 4.2). Em infecções polimicrobianas, quando os agentes patogénicos suspeitos incluem organismos resistentes à ceftriaxona, deverá ser considerada a administração de um antibiótico adicional.

Utilização da lidocaína

Caso seja utilizada uma solução de lidocaína como solvente, as soluções de ceftriaxona deverão ser utilizadas apenas para injeção intramuscular. As contraindicações da lidocaína, precauções e outras informações relevantes, conforme detalhado no Resumo das Características do Medicamento da lidocaína, devem ser consideradas antes da utilização (ver secção 4.3). A solução de lidocaína nunca deve ser administrada por via intravenosa.

Litíase biliar

Se estudos ecográficos abdominais evidenciam sinais de litíase biliar, deve considerar-se a possibilidade de precipitados de cálcio-ceftriaxona. Foram detetadas sombras em ecografias da vesícula biliar, que têm sido confundidas com cálculos biliares, mais frequentemente em doses diárias de ceftriaxona iguais a 1 g ou superiores. Deve-se ter especial cuidado na população pediátrica. Tais precipitados desaparecem após a interrupção da terapêutica com ceftriaxona. Os precipitados de cálcio-ceftriaxona raramente foram associados a sintomas. Em casos sintomáticos, é recomendado o controlo conservador não-cirúrgico e a interrupção do tratamento com ceftriaxona deverá ser considerada pelo médico, com base na avaliação específica do -risco-benefício (ver secção 4.8).

Estase biliar

Foram notificados casos de pancreatite, possivelmente resultante de obstrução biliar, em doentes tratados com Ceftriaxona Hikma (ver secção 4.8). A maioria dos doentes apresentava fatores de risco para estase biliar e sedimento biliar, p. ex. terapêutica significativa anterior, doença grave e nutrição parentérica total. O papel do precipitado biliar relacionado com Ceftriaxona Hikma como desencadeante ou cofator não pode ser excluído.

Litíase renal

Foram notificados casos de litíase renal, que é reversível após a interrupção de ceftriaxona (ver secção 4.8). Em casos sintomáticos deve realizar-se uma ecografia. A utilização em doentes com história de litíase renal ou com hipercalciúria deverá ser considerada pelo médico, com base na avaliação específica do -risco-benefício.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não devem ser utilizados solventes que contenham cálcio, tais como solução de Ringer ou solução de Hartmann, para reconstituição dos frascos para injetáveis de Ceftriaxona Hikma, ou para diluir um frasco para injetáveis reconstituído para administração intravenosa, pois pode formar-se um precipitado. A precipitação de ceftriaxona-cálcio também pode ocorrer quando a ceftriaxona é misturada, na mesma via de administração intravenosa, com soluções que contenham cálcio. A ceftriaxona não deve ser administrada simultaneamente com soluções intravenosas que contenham cálcio, incluindo perfusões contínuas contendo cálcio, tais como nutrição parentérica, através de um conector em Y. No entanto, em doentes que não recém-nascidos, a ceftriaxona e as soluções que contenham cálcio podem ser administradas sequencialmente, se as linhas de perfusão forem cuidadosamente lavadas entre as perfusões, com um líquido compatível. Estudos in vitro, utilizando plasma de adultos e do sangue do cordão umbilical de recém-nascidos, demonstraram que os recém-nascidos apresentam um risco aumentado de precipitação de ceftriaxona-cálcio (ver secções 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 e 6.2).

A utilização concomitante de anticoagulantes orais pode aumentar o efeito antagonista da vitamina K e o risco de hemorragia. Recomenda-se que a Relação Normalizada Internacional (INR) seja monitorizada frequentemente e que a posologia do medicamento antagonista da vitamina K seja ajustada em conformidade, durante e após o tratamento com ceftriaxona (ver secção 4.8).

Existe evidência conflituosa relativamente ao potencial aumento da toxicidade renal dos aminoglicosídeos quando utilizados com cefalosporinas. É recomendada a monitorização dos níveis de aminoglicosídeos (e da função renal) na prática clínica.

Num estudo in vitro, foram observados efeitos antagonistas com a associação de cloranfenicol e ceftriaxona. Desconhece-se a relevância clínica desta observação.

Não foi notificada a interação entre a ceftriaxona e produtos orais que contenham cálcio ou a interação entre a ceftriaxona intramuscular e produtos que contenham cálcio (intravenosos ou orais).

Em doentes tratados com ceftriaxona, o teste de Coombs pode levar a resultados falsos-positivos.

A ceftriaxona, como outros antibióticos, pode resultar em falsos-positivos na análise da galactosemia.

Da mesma forma, os métodos não enzimáticos para a determinação da glucose na urina podem dar origem a resultados falsos-positivos. Por este motivo, durante a terapêutica com ceftriaxona, a determinação do nível de glucose na urina deve ser realizada enzimaticamente.

Não foi observado compromisso da função renal após a administração simultânea de doses elevadas de ceftriaxona e de diuréticos potentes (p. ex. furosemida).

A administração simultânea de probenecide não diminui a eliminação de ceftriaxona.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A ceftriaxona atravessa a barreira placentária. Os dados existentes sobre a utilização de ceftriaxona em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que respeita ao desenvolvimento embrionário/fetal, perinatal e pós-natal (ver secção 5.3). A ceftriaxona apenas deve ser administrada durante a gravidez, e particularmente no 1º trimestre de gravidez, se o benefício for superior ao risco.

Amamentação

A ceftriaxona é excretada em baixas concentrações no leite humano mas, com as doses terapêuticas de ceftriaxona, não se preveem efeitos nos lactentes amamentados. No entanto, não se pode excluir o risco de diarreia e de infecção fúngica das membranas mucosas. A possibilidade de sensibilização deve ser tida em consideração. Deve ser tomada uma decisão no sentido de interromper a amamentação ou de interromper/evitar a terapêutica com ceftriaxona, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Estudos reprodutivos não demonstraram qualquer evidência de efeitos adversos na fertilidade do homem ou da mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Durante o tratamento com ceftriaxona, podem ocorrer efeitos indesejáveis (p.ex., tonturas), que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8). Os doentes devem ter cuidado quando conduzem ou operam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentemente notificadas com ceftriaxona são eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarreia, erupção cutânea e aumento das enzimas hepáticas.

Os dados para determinar a frequência das reações adversas medicamentosas de ceftriaxona tiveram origem em ensaios clínicos.

Foi utilizada a convenção seguinte para a classificação da frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 100 - < 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Raros ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecidoa
Infeções e infestações		Infeção fúngica genital	Colite pseudomembranosa (b)	Superinfecção (b)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Coagulopatia		Anemia hemolítica (b) Agranulocitose
Doenças do sistema imunitário				Choque anafilático Reação anafilática Reação anafilactóide Hipersensibilidade (b)
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia Tonturas		Convulsão
Afeções do ouvido e do labirinto				Vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Broncospasmo	
Doenças gastrointestinais	Diarreia (b) Fezes moles	Náuseas Vómitos		Pancreatite (b) Estomatite Glossite
Afeções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas			Cálculos da vesícula biliar (b) Kernicterus

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecidoa
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Prurido	Urticária	Síndrome de Stevens Johnson (b) Necrólise epidérmica tóxica (b) Eritema multiforme Pustulose exantematosas generalizada aguda
Doenças renais e urinárias			Hematúria Glicosúria	Oligúria Precipitação renal (reversível)
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Flebite Dor no local da injeção Pirexia	Edema Arrepios	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da creatinina no sangue		Teste de Coombs falso-positivo (b) Teste da galactosemia falso-positivo (b) Métodos não enzimáticos para determinação da glucose falso-positivo (b)

(a) Baseado em notificações após a comercialização. Dado que estas reações são notificadas voluntariamente numa população de dimensão incerta, não é possível uma estimativa precisa da frequência, pelo que se categoriza como desconhecido.

(b) Ver secção 4.4

Infeções e infestações

As notificações de diarreia após a utilização de ceftriaxona podem estar associadas ao Clostridium difficile. Deve ser instituído o controlo adequado de fluidos e de eletrólitos (ver secção 4.4).

Precipitação de sal de ceftriaxona-cálcio

Foram notificadas, raramente, reações adversas graves e, em alguns casos, fatais, em recém-nascidos prematuros e de termo (com idade inferior a 28 dias), que foram tratados com cálcio e ceftriaxona intravenosos. Foram observados, post-mortem, precipitados de sal de ceftriaxona-cálcio nos pulmões e rins. O elevado risco de precipitação em recém-nascidos é devido ao seu reduzido volume sanguíneo e à semivida superior da ceftriaxona em comparação com os adultos (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Foram notificados casos de precipitação renal, principalmente em crianças com idade superior a 3 anos que foram tratadas com doses diárias elevadas (p.ex., ≥ 80 mg/kg/dia), ou com doses totais que excederam 10 g, e que apresentavam outros fatores de risco (p.ex., restrição de fluidos, acamados). O risco de formação de precipitados está aumentado em doentes imobilizados ou desidratados. Esta ocorrência pode ser sintomática ou assintomática, pode conduzir a insuficiência renal e anúria, sendo reversível após a descontinuação da terapêutica com ceftriaxona (ver secção 4.4).

Foi observada precipitação de sal de ceftriaxona-cálcio na vesícula biliar, principalmente em doentes tratados com doses superiores à dose normal recomendada. Estudos prospetivos em crianças demonstraram uma incidência variável de precipitação com a injeção intravenosa, em alguns estudos acima de 30%. A incidência parece ser menor com perfusões mais lentas (20-30 minutos). Este efeito é geralmente assintomático mas, em casos raros, as precipitações foram acompanhadas de sintomas clínicos como dor, náuseas e vômitos. Nestes casos, é recomendado o tratamento sintomático. Geralmente, a precipitação é reversível após a descontinuação da ceftriaxona (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, podem ocorrer sintomas de náuseas, vômitos e diarreia. As concentrações de ceftriaxona não podem ser diminuídas pela hemodiálise ou diálise peritoneal. Não existe antídoto específico. O tratamento da sobredosagem deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.2.3 - Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos.

Cefalosporinas. Cefalosporinas de 3^a geração.

Código ATC: J01DD04.

Mecanismo de ação

Após ligar-se a proteínas de ligação à penicilina, a ceftriaxona inibe a síntese da parede celular da bactéria. Tal origina a interrupção da biossíntese da parede celular (peptidoglicanos), o que resulta na lise e morte da célula da bactéria.

Mecanismo de resistência

A resistência bacteriana à ceftriaxona pode ser devida a um ou mais dos seguintes mecanismos:

- hidrólise por beta-lactamases, incluindo beta-lactamases de espectro alargado (BLEAs), carbapenemases e enzimas Amp C que podem ser induzidas ou desreprimidas estavelmente em certas espécies bacterianas aeróbias Gram-negativas.
- reduzida afinidade das proteínas de ligação à penicilina para a ceftriaxona.
- impermeabilidade da membrana exterior em organismos Gram-negativo.
- bombas de efluxo bacterianas.

Limites dos testes de suscetibilidade

Os limites da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidas pela Comissão Europeia sobre Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

Microrganismo patogénico	Ensaio de diluição (CIM, mg/L)	
	Sensível	Resistente
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp.	(a.)	(a.)
Streptococcus spp. (Grupos A, B, C e G)	(b.)	(b.)
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5c.	> 2
Streptococci do grupo viridans	≤ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	≤ 0,12 (c.)	> 0,12
Moraxella catarrhalis	≤ 1	> 2
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,12	> 0,12
Neisseria meningitidis	≤ 0,12 (c.)	> 0,12
Não relacionado com espécies	≤ 1 (d.)	> 2

- (a.) Sensibilidade inferida da sensibilidade da cefoxitina.
 (b.) Sensibilidade inferida da sensibilidade da penicilina.
 (c.) Isolados com uma CIM de ceftriaxona superior ao limite de sensibilidade são raros e, se encontrados, devem ser testados novamente e, caso sejam confirmados, devem ser enviados para um laboratório de referência.
 (d.) Os limites aplicam-se à dose diária intravenosa de 1 g x 1 e a uma dose elevada de, pelo menos, 2 g x 1.

Eficácia clínica em microrganismos patogénicos específicos

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo desejável informações locais de resistência, particularmente quando são tratadas infecções graves. Se necessário, deve ser considerado o aconselhamento

de peritos, quando a prevalência local de resistência é tal, que a utilidade de ceftriaxona, em pelo menos alguns tipos de infecções, é questionável.

Espécies frequentemente sensíveis
Aeróbios Gram-positivo
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensível à meticilina) (%) <i>Staphylococci coagulase negativo</i> (sensível à meticilina) (%) <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupo A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococci</i> do grupo viridans
Aeróbios Gram-negativo
<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providentia</i> spp <i>Treponema pallidum</i>
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
Aeróbios Gram-positivo
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (+) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (+) <i>Staphylococcus hominis</i> (+)
Aeróbios Gram-negativo
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> (%) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (%) <i>Klebsiella oxytoca</i> (%) <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaeróbios
<i>Bacteroides</i> spp <i>Fusobacterium</i> spp.

Peptostreptococcus spp Clostridium perfringens
Organismos inherentemente resistentes
Aeróbios Gram-positivo
Enterococcus spp Listeria monocytogenes
Aeróbios Gram-negativo
Acinetobacter baumannii Pseudomonas aeruginosa Stenotrophomonas maltophilia
Anaeróbios
Clostridium difficile
Outros:
Chlamydia spp. Chlamydophila spp. Mycoplasma spp. Legionella spp. Ureaplasma urealyticum

(£) Todos os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes à ceftriaxona.

(+) Taxas de resistência >50% em pelo menos uma região

(%) Estirpes produtoras de beta-lactamases são sempre resistentes

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração por bólus intravenoso de 500 mg e 1 g de ceftriaxona, os níveis plasmáticos médios de pico de ceftriaxona são aproximadamente de 120 mg/l e 200 mg/l, respectivamente. Após perfusão intravenosa de 500 mg, 1 g e 2 g de ceftriaxona, os níveis plasmáticos de ceftriaxona são aproximadamente de 80 mg/l, 150 mg/l e 250 mg/l, respectivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da ceftriaxona é de 7-12 litros. Concentrações muito superiores à concentração inibitória mínima da maioria dos microrganismos patogénicos relevantes são detetáveis em tecidos incluindo pulmões, coração, vias biliares/fígado, amígdalas, ouvido médio e mucosa nasal, osso, e nos fluidos céfalo-raqüidiano, pleural, prostático e sinovial. Na administração repetida observa-se um aumento de 8-15% da concentração plasmática média

de pico (C_{max}); na maioria dos casos, o estado de equilíbrio é alcançado em 48-72 horas, dependendo da via de administração.

Penetração em determinados tecidos

A ceftriaxona penetra nas meninges. A penetração é maior quando as meninges estão inflamadas. Em doentes com meningite bacteriana foram notificadas concentrações médias de pico de ceftriaxona no LCR de valores até 25% dos níveis plasmáticos, em comparação com 2% dos níveis plasmáticos dos doentes com meninges não inflamadas. As concentrações de pico da ceftriaxona no LCR são alcançadas aproximadamente 4-6 horas após injeção intravenosa. A ceftriaxona atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno em pequenas concentrações (ver secção 4.6).

Ligaçāo às proteínas plasmáticas

A ceftriaxona liga-se reversivelmente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é de 95 % em concentrações plasmáticas inferiores a 100 mg/l. A ligação é saturável e a quantidade de ligação diminui com o aumento da concentração (até 85% numa concentração plasmática de 300 mg/l).

Biotransformação

A ceftriaxona não é metabolizada sistemicamente; no entanto, é convertida em metabolitos inativos pela flora intestinal.

Eliminação

A depuração plasmática da ceftriaxona total (ligada e não ligada) é de 10-22 ml/min. A depuração renal é de 5-12 ml/min. 50-60% da ceftriaxona é excretada na urina sob a forma inalterada, principalmente através de filtração glomerular, enquanto que 40-50% é excretada na bálsis sob a forma inalterada. A semivida de eliminação da ceftriaxona total nos adultos é de cerca de 8 horas.

Doentes com comprometimento renal ou afeção hepática

Nos doentes com disfunção renal ou hepática, a farmacocinética da ceftriaxona é apenas minimamente alterada, com a semivida ligeiramente aumentada (menos que duas vezes), mesmo em doentes com compromisso renal grave.

O aumento relativamente modesto da semivida no compromisso renal é explicado por um aumento compensatório da depuração não-renal, resultante de uma diminuição da ligação às proteínas e correspondente aumento da depuração não-renal da ceftriaxona total.

Nos doentes com doença hepática, a semivida de eliminação da ceftriaxona não é aumentada, devido a um aumento compensatório da depuração renal. Isto também se deve a um aumento da fração livre plasmática da ceftriaxona, contribuindo para o aumento paradoxalmente observado da depuração total do fármaco, com um aumento do volume de distribuição comparável ao da depuração total.

Idosos

Em pessoas idosas com idades superiores a 75 anos, a semivida de eliminação média é normalmente 2 a 3 vezes superior à dos adultos jovens.

População pediátrica

A semivida da ceftriaxona é prolongada nos recém-nascidos. Desde o nascimento até aos 14 dias de idade, os níveis de ceftriaxona livre podem ser ainda mais aumentados por fatores como a diminuição da filtração glomerular e alteração da ligação às proteínas. Durante a infância, a semivida é inferior à dos recém-nascidos ou adultos.

A eliminação plasmática e o volume de distribuição da ceftriaxona total são superiores nos recém-nascidos, latentes e crianças, do que nos adultos.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética da ceftriaxona é não linear e todos os parâmetros farmacocinéticos básicos, com exceção da semivida de eliminação, são dose-dependentes se baseados nas concentrações totais do fármaco, aumentando de forma inferior à proporcionalidade com a dose. A não linearidade é devida à saturação da ligação às proteínas plasmáticas e é, consequentemente, observada com a ceftriaxona plasmática total, mas não com a ceftriaxona livre (não ligada).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Tal como para outros beta-lactâmicos, o índice farmacocinético/farmacodinâmico demonstrativo da melhor correlação com a eficácia in vivo é a percentagem do intervalo de doses em que a concentração livre se mantém acima da concentração inibitória mínima (CIM) da ceftriaxona para espécies alvo individuais (i.e. %T > MIC).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos em animais evidenciaram que doses elevadas de sais de cálcio-ceftriaxona originam a formação de aglomerados e precipitados na vesícula biliar de cães e de macacos, que se demonstrou ser reversível.

Os estudos em animais não evidenciaram toxicidade para a reprodução nem genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogencidade na ceftriaxona.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Solvente para uso parentérico:
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Com base na literatura, a ceftriaxona não é compatível com a amsacrina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos.

As soluções contendo ceftriaxona não devem ser misturadas ou adicionadas a outros agentes exceto os mencionados na secção 6.6. Em especial, não devem ser utilizados solventes que contenham cálcio (p.ex., solução de Hartmann ou solução de Ringer) para reconstituir os frascos para injetáveis de ceftriaxona, ou para diluir um frasco para injetáveis reconstituído para administração intravenosa, pois pode formar-se um precipitado. A ceftriaxona não pode ser misturada nem administrada simultaneamente com soluções que contenham cálcio, incluindo nutrição parentérica total (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8).

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição: as soluções de ceftriaxona são estáveis sob o ponto de vista físico-químico durante 6 horas a temperatura inferior a 25°C. Sob o ponto de vista microbiológico, a solução deve ser usada imediatamente após a reconstituição. Se tal não for possível, as condições de uso e de armazenagem antes de usar são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 h entre 2°C-8°C, a menos que a reconstituição/diluição se tenha efetuado sob condições e ambiente assético controlado e validado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Manter o recipiente original dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3 Prazo de validade

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro incolor e transparente, do tipo I, fechados com rolhas de borracha cinzenta e selados com cápsulas de alumínio com flip-offs de plástico colorido. Ampolas de vidro tipo I incolores para o solvente IV (água para preparações injetáveis).

Ceftriaxona Hikma 500 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV: unidades de frascos para injetáveis de 5 ml contendo pó equivalente a 500 mg de Ceftriaxona + ampolas com 5 ml de solvente IV.

Embalagens de 1, 2 e 50 unidades (embalagem hospitalar).

Ceftriaxona Hikma 1000 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV: unidades de frascos para injetáveis de 10 ml contendo pó equivalente a 1000 mg de Ceftriaxona + ampolas com 10 ml de solvente IV.

Embalagens de 1, 2 e 50 unidades (embalagem hospitalar).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ceftriaxona Hikma 500 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV, e Ceftriaxona Hikma 1000 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV é um pó estéril para solução injetável, pelo que necessita ser dissolvido antes de administrado ao doente. O volume de solvente usado

para a dissolução depende do modo de administração (ver 4.2 Posologia e modo de administração). Sempre que possível a dissolução/diluição deve ter lugar em ambiente asséptico controlado e com condições validadas. Os medicamentos para uso parentérico devem ser inspeccionados visualmente antes de serem administrados, para detecção de partículas em suspensão. As soluções que apresentem partículas em suspensão devem ser rejeitadas.

Após a reconstituição, as soluções de ceftriaxona não necessitam ser protegidas da luz normal. A cor das soluções varia de amarelo pálido a âmbar, dependendo do tempo de armazenamento, concentração e solvente usado, sem que isso afete a sua eficácia.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó nos 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT, Portugal
Tel.: 351-21-960 84 10 / Fax: 351-21-961 51 02
E-mail: Geral@hikma.pt

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceftriaxona Hikma 500 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV

N.º de registo: 2459493 - 1 unidade de pó e solvente para solução injetável, 500 mg/5 ml, 1 frasco para injetáveis de vidro do tipo I, incolor e transparente + 1 ampola de vidro incolor
N.º de registo: 4673299 - 2 unidades de pó e solvente para solução injetável, 500 mg/5 ml, 2 frascos para injetáveis de vidro do tipo I, incolor e transparente + 2 ampolas de vidro incolor
N.º de registo: 5388699 - 50 unidades de pó e solvente para solução injetável, 500 mg/5 ml, 50 frascos para injetáveis de vidro do tipo I, incolor e transparente + 50 ampolas de vidro incolor (embalagem hospitalar)

Ceftriaxona Hikma 1000 mg Pó e Solvente para Solução Injetável IV

N.º de registo: 2459691 - 1 unidade de pó e solvente para solução injetável, 1000 mg/10 ml, 1 frasco para injetáveis de vidro do tipo I, incolor e transparente + 1 ampola de vidro incolor
N.º de registo: 4673596 - 2 unidades de pó e solvente para solução injetável, 1000 mg/10 ml, 2 frascos para injetáveis de vidro do tipo I, incolor e transparente + 2 ampolas de vidro incolor
N.º de registo: 5388392 - 50 unidades de pó e solvente para solução injetável, 1000 mg/10 ml, 50 frascos para injetáveis de vidro do tipo I, incolor e transparente + 50 ampolas de vidro incolor (embalagem hospitalar)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM
12-10-2018
INFARMED

Data da primeira autorização: 31 de Outubro de 1996
Data da última renovação: 31 de Outubro de 2001.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO