

Amplopec[®]

ceftriaxona dissódica

Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução injetável 1 g

Amplopec®
ceftriaxona dissódica

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Pó para solução injetável

Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1,19 g de ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona.

Contém aproximadamente 83 mg (3,6 mEq) de sódio por grama de ceftriaxona.

II – 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; borreliose de Lyme disseminada (estágios iniciais e tardios da doença) (doença de Lyme); infecções intra - abdominais (peritonites, infecções do trato gastrointestinal e biliar); infecções ósseas, articulares, tecidos moles, pele e feridas; infecções em pacientes imunocomprometidos; infecções renais e do trato urinário; infecções do trato respiratório, particularmente pneumonia e infecções otorrinolaringológicas; infecções genitais, inclusive gonorreia; profilaxia perioperatória de infecções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com ceftriaxona é eficaz em infecções de gravidade variável, incluindo a sepse neonatal e em adultos, causadas por microrganismos sensíveis.^{38, 11, 41} É indicado no tratamento empírico da meningite em crianças acima de 1 ano associado à ampicilina.⁹ Sua eficácia em adultos é comparável à da associação ampicilina e cloranfenicol¹² e, em crianças, aos seguintes antibióticos: cloranfenicol, ampicilina (isolados ou em associação), cefepima e cefotaxima, com a vantagem de posologia apenas uma vez ao dia.^{9, 35, 32} 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.^{33, 15, 10, 21, 4, 25} Seu uso em dose única no tratamento da otite média aguda em crianças tem eficácia similar à do tratamento com amoxicilina durante 7 a 10 dias, associação amoxicilina e ácido clavulânico e sulfametoxazol e trimetoprima, e tem sua indicação como alternativa quando a aderência ao tratamento for questionável.^{40, 5, 3} Ceftriaxona mostrou-se eficaz no tratamento das infecções renais e do trato urinário, não-complicadas e complicadas.^{4, 19} Sua eficácia e segurança também foram demonstradas em mulheres grávidas,⁴² crianças e adolescentes.²³ No tratamento da peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos, ocorre cura bacteriológica de até 100% em 48 horas.¹⁴ Na febre tifóide seu uso é seguro e eficaz, em adultos e crianças, comparável ao cloranfenicol.²⁹ Nas diarreias causadas por *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* e *Campylobacter*, em crianças, tem eficácia similar quando comparado ao ciprofloxacino.²⁴ Sua eficácia também é observada no tratamento empírico de infecções bacterianas em crianças e adultos imunocomprometidos com neutropenia febril e câncer.^{18, 27, 1} 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 amicacina.^{34, 1} Na profilaxia perioperatória de infecções, sua administração em dose única no pré-operatório tem eficácia superior ou igual a outros antibióticos administrados em múltiplas doses. É superior à associação de gentamicina e metronidazol em cirurgias intestinais³⁰ e a cefoxitina, em cirurgias abdominais.³¹ Em relação a cefepime (este também em dose única), a eficácia nas cirurgias colorretais é semelhante.⁴³ Nas cirurgias ginecológicas, biliares e cardiovasculares, a eficácia de sua administração em dose única é similar a cefazolina em múltiplas doses.^{17, 22, 37} Nas cirurgias mamárias, observou-se menor incidência de infecção pós-operatória quando comparado a ceftazidima.³⁹ Nas cirurgias ortopédicas sua eficácia é semelhante à de cefuroxima.²⁸ Na profilaxia de infecção após trauma penetrante, a administração precoce (dentro de 2 horas) de ceftriaxona 2 g em dose única tem eficácia semelhante ao uso de cefoxitina na dose de 2 g, 3 vezes ao dia por 3 dias associado a um menor custo de tratamento.³⁶ Ceftriaxona em uma única dose é eficaz para o tratamento da gonorreia com resultados de erradicação da bactéria que variam de 98% a 100%.^{16, 19} Sua eficácia em dose única no tratamento do cancroide é similar à azitromicina.²⁶ Sua associação com doxicilina é tão eficaz quanto a associação clindamicina e ciprofloxacino no tratamento da doença inflamatória pélvica.² No tratamento da Doença de Lyme, mostra-se superior à penicilina e pode ser considerada droga de escolha.^{6, 7, 8} No tratamento das celulites, sua eficácia é comparável a cefazolina.¹³

Referências Bibliográficas:

1. Ariffin H, Arasu A, Mahfuzah M et al: Single-daily ceftriaxone plus amikacin versus thrice-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:38-43.
2. Arrendondo JL, Diaz V, Gaitan H et al: Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis* 1997; 24:170-178.
3. Barnett E, Teele D, Klein J et al: Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. *Pediatrics* 1997; 99:23-28.
4. Brogden RN & Ward A: Ceftriaxone: a reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs* 1988; 35:604-645.
5. Cohen R, Navel M, Grunberg J et al: One dose ceftriaxone vs ten days of amoxicillin/clavulanate therapy for acute otitis media: clinical efficacy and change in nasopharyngeal flora. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:403-409.
6. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H et al: Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 1987; 155:1322-1325.
7. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ et al: Treatment of late Lyme borreliosis - randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1:1191-1194.
8. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ et al: Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337:289-294.
9. Feigin RD, McCracken GH & Klein JO: Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:785-814.
10. Garber GE, Auger P, Chan RMT et al: A multicenter, open comparative study of parenteral cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of nosocomial lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:85-88.
11. Ghosen V, Chamali R, Bar-Moshe O et al: Clinical study of Rocephin(R), a 3rd generation cephalosporin in various septicaemias. *Chemotherapy* 1981; 27(suppl 1):100-103.
12. Girgis NI, Abu El Ella AH, Farid Z et al: Ceftriaxone alone compared to ampicillin and chloramphenicol in the treatment of bacterial meningitis. *Chemotherapy* 1988; 34:16-20.
13. Goldstein NH, Topiel MS, Ehrlich A et al: A comparative study of ceftriaxone vs cefazolin in the treatment of cellulitis. *Curr Ther Res* 1984; 36:653-657.
14. Gomez-Jimenez J, Ribera E, Gasser I et al: Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1587-1592.
15. Grossman RF, Campbell DA, Landis SJ et al: Treatment of community-acquired pneumonia in the elderly: the role of cefepime, a fourth-generation cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:549-554.
16. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH et al: Multicenter trial of single-dose azithromycin vs ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1994; 21:107-111.
17. Hemsell DL, Menon MO & Friedman AJ: Ceftriaxone or cefazolin prophylaxis for the prevention of infection after vaginal hysterectomy. *Am J Surg* 1984; 148(Suppl 4a):22-26.
18. Hoepelman IM, Rozenberg-Arska M & Verhoef J: Comparison of once daily ceftriaxone with gentamicin plus cefuroxime for treatment of serious bacterial infections. *Lancet* 1988; 1:1305-1309.
19. Iravani A & Richard GA: Single-dose ceftriaxone versus multiple-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of acute urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:158-161.
20. Jones RB, Mogabgab WJ, McCormack WM et al: Randomized comparison of cefotaxime and ceftriaxone in patients with uncomplicated gonorrhea. *Clin Ther* 1991; 13:550-556.
21. Keller R & Humair L: Treatment of severe lower respiratory tract infections with ceftriaxone (Ro 13-9904): a pilot study. *Chemotherapy* 1981; 27(suppl 1):93-99.
22. Kellum JM Jr, Gargano S, Gorbach SL et al: Antibiotic prophylaxis in high-risk biliary operations: multicenter trial of single preoperative ceftriaxone versus multidose cefazolin. *Am J Surg* 1984; 148(Suppl 4a):15-18.
23. Komoroski EM, Lensing SY, Portilla MG et al: Single-dose intramuscular ceftriaxone for the treatment of uncomplicated cystitis in children and adolescents. *Curr Ther Res* 1999; 60(11):580-594.
24. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L et al: Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19(11):1060-1067.
25. Mangi RJ, Peccerillo, Ryan J et al: Cefoperazone versus ceftriaxone monotherapy on nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:441-447.
26. Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD et al: Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. *Clin Infect Dis* 1995; 21:409-414.
27. Menichetti F, Del Favero A, Bucaneve G et al: Ceftriaxone versus aztreonam plus cefazolin for infections in cancer patients with adequate neutrophil counts. *Infection* 1990; 18:166-169.
28. Meyer JM: Comparative study of ceftriaxone and cefuroxime for perioperative prophylaxis in orthopedic surgery. *Am J Surg* 1984; 148:27-29.
29. Moosa A & Rubidge CJ: Once daily ceftriaxone vs chloramphenicol for treatment of typhoid fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:696-699.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de Ação

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

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

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

Aeróbios 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. amalonaticus*); *Citrobacter freundii**; *Escherichia coli*; *Enterobacter aerogenes**; *Enterobacter cloacae**; *Enterobacter spp.* (outros)*; *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella pneumoniae***; *Moraxella catarrhalis* (antiga *Branhamella catarrhalis*); *Moraxella osloensis*; *Moraxella spp.* (outras); *Morganella morganii*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Neisseria meningitidis*; *Pasteurella multocida*; *Plesiomonas shigelloides*; *Proteus mirabilis*; *Proteus penneri**; *Proteus vulgaris**; *Pseudomonas fluorescens**; *Pseudomonas spp.* (outras)*; *Providentia rettgeri**; *Providentia spp.* (outras); *Salmonella typhi*; *Salmonella spp.* (não-tifóide); *Serratia marcescens**; *Serratia spp.* (outras)*; *Shigella spp.*; *Vibrio spp.*; *Yersinia enterocolitica*; *Yersinia spp.* (outras).

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

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

Obs: Muitas cepas de microrganismos anteriormente mencionados que apresentam resistência a outros antibióticos, como amino e 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.

Microrganismos anaeróbicos: *Bacteroides spp.* (sensíveis à bile)*; *Clostridium spp.* (exceto *C. difficile*); *Fusobacterium nucleatum*,

Fusobacterium spp (outros); *Gaffkia anaerobica* (anteriormente *Peptococcus*); *Peptostreptococcus spp*.

* Alguns isolados dessa espécie são resistentes por causa da produção de betalactamase.

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

A sensibilidade à ceftriaxona pode ser determinada por meio do teste de difusão com disco ou do teste de diluição com ágar ou caldo que utiliza 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 (concentrações inibitórias em mg/L): sensível = 8 mg/L; moderadamente sensível 16 - 32 mg/L; resistentes = 64 mg/L.

Teste de sensibilidade por difusão que utilizam 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 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

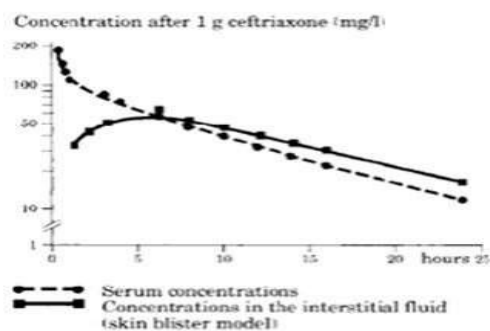
A farmacocinética da ceftriaxona não é linear e todos os parâmetros farmacocinéticos básicos, exceto a meia vida de eliminação, são dependentes da dose se baseados nas concentrações totais do fármaco, aumentando menos do que proporcionalmente com a dose. A não linearidade é devida à saturação da ligação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

Absorção

Após a administração intravenosa em bolus de 500 mg e 1 g de ceftriaxona, o pico plasmático médio dos níveis de ceftriaxona é aproximadamente 120 e 200 mg/L, respectivamente. Após infusão intravenosa de 500 mg, 1 g e 2 g de ceftriaxona, os níveis plasmáticos de ceftriaxona são aproximadamente 80, 150 e 250 mg/L, respectivamente.

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 - 2 g. Alcança concentrações bem acima da concentração inibitória mínima contra a maioria dos patógenos responsáveis pela infecção e é detectável por mais de 24 horas em mais de 60 tecidos ou líquidos orgânicos, incluindo pulmões, coração, fígado e vias biliares, amígdalas, ouvido médio, mucosa nasal, ossos e fluidos cérebro-espinal, 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 (vide figura).



Ligação protéica

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

Penetração em tecidos específicos

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

Metabolização

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

Eliminação

A depuração total do plasma é 10 - 22 mL/min. A depuração renal é 5 - 12 mL/min.

Em adultos, cerca de 50 - 60% de ceftriaxona é excretada sob a forma inalterada na urina, enquanto 40% - 50% são excretados sob a forma inalterada na bile. A meia-vida de eliminação em adultos saudáveis é de aproximadamente 8 horas.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

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

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

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

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

Segurança não-clínica

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

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de Amplospec®.

Genotoxicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade: Amplospec® é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à ceftriaxona, a qualquer um dos excipientes da formulação ou a qualquer outro cefalosporínico. Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade à penicilina e outros agentes betalactâmicos podem apresentar maior risco de hipersensibilidade à ceftriaxona (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipersensibilidade).

Neonatos prematuros: Amplospec® é contraindicado a neonatos prematuros com idade pós-menstrual (idade corrigida) de até 41 semanas (idade gestacional + idade cronológica).

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

Neonatos e soluções intravenosas que contém cálcio: Amplospec® é contraindicado a neonatos (≤ 28 dias) caso eles requeiram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV que contêm cálcio, incluindo infusão contínua de cálcio como a nutrição parenteral, por causa do risco de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide itens “Posologia e Modo de Usar”, “Interações Medicamentosas” e “Reações Adversas – Interação com cálcio”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade: assim como para todos os agentes antibacterianos betalactâmicos, reações de hipersensibilidade sérias e, ocasionalmente, fatais foram reportadas em pacientes tratados com Amplospec® (vide item “Reações Adversas”). No caso de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com Amplospec® deve ser descontinuado imediatamente e medidas de emergência

adequadas devem ser iniciadas. Antes do início do tratamento, deve-se concluir se o paciente apresenta histórico de reações de hipersensibilidade à ceftriaxona, outros cefalosporínicos ou qualquer outro tipo de agente betalactâmico. Deve-se tomar precauções, caso Amplospec® seja administrado em pacientes com histórico de hipersensibilidade a outros agentes betalactâmicos. Casos de síndrome de Kounis foram relatados em pacientes tratados com ceftriaxona. A síndrome de Kounis é definida como manifestações cardiovasculares secundárias a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade, associadas à constrição das artérias coronárias e que podem potencialmente levar ao infarto do miocárdio.

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

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD): CDAD foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Amplospec®, e pode variar na gravidade, de diarreia leve à colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, levando a um crescimento exacerbado do *C. difficile*. *C. difficile* produz toxinas A e B, as quais contribuem para o desenvolvimento de CDAD. Cepas de *C. difficile* hiperprodutoras de toxina causam aumento da morbidade e mortalidade, pois essas infecções podem ser refratárias à terapia antimicrobiana, podendo requerer colectomia. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem diarreia após uso de antibióticos. É necessário histórico médico cuidadoso porque já foi relatada a ocorrência de CDAD mais de dois meses após a administração de agentes antibacterianos. Caso haja suspeita de CDAD ou o diagnóstico seja confirmado, o antibiótico não específico em uso contra *C. difficile* talvez necessite ser descontinuado. O manejo adequado de líquidos e eletrólitos, suplementação proteica, tratamento antibiótico para *C. difficile* e a avaliação cirúrgica devem ser instituídos.

Superinfecções: superinfecções com os microrganismos sensíveis podem ocorrer como com outros agentes antibacterianos.

Precipitados de ceftriaxona cálcica: precipitados de ceftriaxona cálcica na vesícula biliar foram observados durante exames ultrassonográficos em pacientes que, particularmente, estavam recebendo doses de ceftriaxona iguais ou superiores a 1 g/dia. A probabilidade de surgimento desses precipitados, aparentemente, é maior em pacientes pediátricos. Os precipitados desaparecem após descontinuação do tratamento com Amplospec® e são raramente sintomáticos. Em casos sintomáticos, o gerenciamento não cirúrgico conservador é recomendado e a descontinuação do tratamento com Amplospec® deve ser considerada pelo médico com base na avaliação individual do risco-benefício. À luz da evidência científica atual, não foram observados casos de precipitações intravasculares em pacientes, exceto em recém-nascidos tratados com ceftriaxona e soluções ou produtos que contenham cálcio. No entanto, Amplospec® 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”).

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

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

Comprometimento da fertilidade

Nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina foi detectado.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Apesar dos estudos não demonstrarem defeitos físicos no feto ou indução de mutação genética, é necessário cautela nos três primeiros meses de gestação, a não ser em casos absolutamente necessários.

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.

Lactação

Como Amplospec® é excretado no leite humano em baixas concentrações, é recomendada cautela em mulheres que amamentam.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso geriátrico

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

Uso em pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de Amplopec® em recém-nascidos, lactentes e crianças foram estabelecidas para as doses descritas no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Estudos mostraram que a ceftriaxona, assim como outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica. Amplopec® não é recomendado para neonatos, especialmente prematuros, que apresentem risco de desenvolver encefalopatia por causa da hiperbilirrubinemia (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Insuficiência hepática e renal

Vide item 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Durante o tratamento com Amplopec®, efeitos indesejados podem ocorrer (por exemplo, tontura), os quais podem influenciar a habilidade de dirigir e operar máquinas (vide item “Reações Adversas”). Pacientes devem ser cautelosos ao dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento contém 83 mg de sódio/frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

O uso concomitante de Amplopec® com antagonistas da vitamina K pode aumentar o risco de sangramentos. Os parâmetros de coagulação devem ser monitorados frequentemente e a dose do anticoagulante deve ser ajustada adequadamente durante e após o tratamento com Amplopec® (vide item “Reações adversas”).

Diluentes que contêm cálcio, como as soluções de Ringer ou Hartmann, não devem ser utilizados para a reconstituição de ceftriaxona ou para diluições posteriores de soluções reconstituídas para administração IV, pois pode ocorrer a formação de precipitado. A precipitação de ceftriaxona cálcica também é possível quando ceftriaxona é misturado com soluções que contêm cálcio no mesmo acesso de administração IV. Ceftriaxona não deve ser administrado simultaneamente com soluções IV que contêm cálcio, inclusive infusões contínuas que contêm cálcio, tais como as de nutrição parenteral, através de equipo em Y. No entanto, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, ceftriaxona e soluções que contenham cálcio podem ser administrados sequencialmente, se as linhas de infusão forem bem lavadas com um líquido compatível. Em estudos in vitro que utilizaram plasma adulto e neonatal do sangue do cordão umbilical, foi demonstrado que recém-nascidos apresentam um risco aumentado de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 4.CONTRAINDICAÇÕES).

Interações com exames laboratoriais

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**Condições de conservação**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Manter o frasco-ampola dentro do cartucho.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 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.

Para Amplopec® pó para solução injetável intravenosa 1 g:

As soluções reconstituídas/diluídas permanecem estáveis física e quimicamente por 6 horas à temperatura ambiente (ou por 24 horas sob refrigeração de 2°C a 8°C). Entretanto, como regra geral, as soluções devem ser usadas imediatamente após a preparação. Depois de reconstituída, a solução apresenta coloração que varia do amarelo-pálido ao âmbar, dependendo da concentração e do tempo de armazenamento; esta particularidade da ceftriaxona não tem qualquer significado quanto à tolerabilidade ou eficácia do medicamento. **Após preparo, manter sob refrigeração, de 2°C a 8°C, por até 24 horas ou manter a temperatura ambiente por até 6 horas.**

Amplopec® é constituído de pó cristalino branco a amarelo – alaranjado e solução aquosa clara verde amarelada a amarelo alaranjado e 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 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.

Descarte de seringas / materiais perfurocortantes

Os seguintes pontos devem ser rigorosamente respeitados quanto ao uso e descarte de seringas e outros materiais perfurocortantes:

- As agulhas e seringas nunca devem ser reaproveitadas.
- Todas as agulhas e seringas utilizadas devem ser colocadas em um recipiente de descarte apropriado, à prova de perfurações.
- Manter o recipiente de descarte fora do alcance das crianças.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

Adultos e crianças acima de 12 anos: a dose usual é de 1 – 2 g de Amplopec® 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.

Uso pediátrico

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

Recém-nascidos (abaixo de 14 dias): dose única diária de 20 – 50 mg/kg. Não ultrapassar 50 mg/kg. Amplopec® é contraindicado a neonatos prematuros com idade pós-menstrual (idade gestacional + idade cronológica) de até 41 semanas (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Amplopec® também é contraindicado a recém-nascidos (≤ 28 dias) caso eles requeiram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV que contêm cálcio, incluindo infusão de cálcio contínua como a nutrição parenteral, devido ao risco de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

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

Duração do tratamento

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

Tratamento combinado: tem sido demonstrado, em condições experimentais, um sinergismo entre Amplopec® e aminoglicosídeos, para muitos bacilos Gram-negativos. Embora não se possa prever sempre um aumento de atividade com essa associação, esse sinergismo deve ser considerado nas infecções graves com risco de morte causadas por microrganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*. Por causa da incompatibilidade química entre Amplopec® e aminoglicosídeos, esses medicamentos devem ser

administrados separadamente, nas doses recomendadas. A incompatibilidade química também foi observada na administração intravenosa da ampicilina, vancomicina e fluconazol com Amplopec®.

Modo de usar

Administração intravenosa: Amplopec IV 1 g em 10 mL de água para injetáveis e então administrar por via intravenosa direta, durante 2 a 4 minutos.

Infusão contínua

Infusão contínua: a infusão deve ser administrada durante, no mínimo, 30 minutos. Para infusão intravenosa, 2 g de Amplopec® são dissolvidos em 40 mL das seguintes soluções que não contenham cálcio: cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, glicose 10% e água estéril para injeção. A solução de Amplopec® não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos ou com outras soluções que não as citadas acima, devido à possibilidade de incompatibilidades.

O volume final do medicamento preparado, segue abaixo:

Amplopec® IV	Volume final
1 g	10,7 mL

A dose de substância ativa por kg de peso corpóreo segue abaixo:

Concentrações de Amplopec®	Quantidade nominal de substância ativa	Dose Max. Teórica de substância ativa por Kg*
1 g	1192,9 mg	17,04 mg/Kg

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

Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40 x 1,2 mm. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30 x 0,8 mm ou 25 x 0,8 mm embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

Instruções posológicas especiais

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

Os melhores resultados foram obtidos com os seguintes tempos de tratamento:

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

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

Insuficiência renal: não é requerido ajuste da dose de Amplopec® em pacientes com insuficiência renal desde que a função hepática não esteja prejudicada. Somente nos casos de insuficiência renal pré-terminal (depuração de creatinina < 10 mL/min), a dose de Amplopec® não deve ser superior a 2 g/dia. A ceftriaxona não é removida por diálise peritoneal ou hemodiálise. Pacientes submetidos à diálise não necessitam de dose suplementar após o procedimento.

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

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

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.

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

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

Incompatibilidades

Diluentes que contêm cálcio, como as soluções de Ringer ou Hartmann, não devem ser utilizados para a reconstituição de Amplopec® ou para diluições posteriores de soluções reconstituídas para administração IV, pois pode ocorrer formação de

precipitado. A precipitação de ceftriaxona cálcica também pode ocorrer quando Amplopec® é misturado com soluções que contêm cálcio no mesmo equipo de administração IV. Amplopec® não deve ser administrado simultaneamente com soluções IV que contêm cálcio, inclusive infusões contínuas que contêm cálcio, tais como as de nutrição parenteral, através de equipo em Y. No entanto, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, Amplopec® e soluções que contenham cálcio podem ser administrados sequencialmente, entre as infusões, se as linhas de infusão forem bem lavadas com um líquido compatível.

Até o momento não houve relatos de interação entre ceftriaxona e produtos orais contendo cálcio ou interação entre ceftriaxona intramuscular e produtos que contêm cálcio (IV ou oral).

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

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

Resumo tabular das reações adversas de estudos clínicos

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

Tabela 1 - Resumo das reações adversas que ocorrem em pacientes tratados com Amplopec® em ensaios clínicos:

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

Experiência Pós-comercialização

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

Problemas gastrintestinais: pancreatite, estomatite e glossite.

Alterações hematológicas: casos isolados de agranulocitose ($< 500/\text{mm}^3$) foram relatados, a maior parte deles após 10 dias de tratamento e doses totais de 20 g ou mais.

Reações cutâneas: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e casos isolados de graves reações cutâneas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson ou síndrome de Lyell / necrólise epidérmica tóxica.

Alterações no sistema nervoso: convulsão, encefalopatia.

Encefalopatia reversível foi relatada com o uso de cefalosporinas, incluindo ceftriaxona, particularmente quando altas doses são administradas em pacientes com insuficiência renal e fatores predisponentes adicionais, como idade avançada, distúrbios pré-existentes do sistema nervoso central.

Infecções e infestações: superinfecção.

Outros efeitos colaterais raros: sedimento sintomático de ceftriaxona cálcica na vesícula biliar (litíase biliar), icterícia, kernicterus, oligúria, reações anafiláticas e anafilactoides.

Interação com cálcio: dois estudos in vitro, um utilizando plasma de adultos e outro plasma neonatal do sangue do cordão umbilical, foram realizados para avaliar a interação de ceftriaxona e cálcio. Concentrações de ceftriaxona de até 1 mM (em excesso de concentrações obtidas in vivo, após administração de 2 g de ceftriaxona em perfusão durante 30 minutos) foram usadas em combinação com concentrações de cálcio de até 12 mM (48 mg/dL). A recuperação de ceftriaxona do plasma foi reduzida com concentrações de cálcio de 6 mM (24 mg/dL) ou superior no plasma de adultos ou 4 mM (16 mg/dL) ou superior no plasma neonatal. Isso pode ser reflexo da precipitação de ceftriaxona cálcica. Em recém-nascidos que receberam ceftriaxona e soluções que continham cálcio, foi relatado um pequeno número de casos fatais, nos quais um material cristalino foi observado nos pulmões e rins durante a autópsia. Em alguns desses casos, a mesma linha de infusão intravenosa foi usada para ceftriaxona e para as soluções contendo cálcio e, em algumas dessas vias de infusão, foi observado um precipitado. Pelo menos uma fatalidade foi relatada com um recém-nascido no qual ceftriaxona e soluções que continham 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. Foram relatados casos de precipitação de ceftriaxona no trato urinário, principalmente em crianças que foram tratadas com altas doses (por exemplo, doses maiores ou iguais a 80 mg/kg/dia ou com dose total excedendo 10 g) e que apresentavam outros fatores de risco (por exemplo, desidratação, confinamento a cama). Esse evento pode ser assintomático ou sintomático, e pode levar à obstrução da uretra e insuficiência renal aguda, mas é geralmente reversível com a descontinuação de ceftriaxona dissódica.

Efeitos colaterais locais: em raros casos, reações de flebite ocorrem após administração intravenosa. Essas podem ser minimizadas pela prática de injeção lenta do produto (2 – 4 min).

Investigações: resultados falso positivos para os testes de Coombs, galactosemia e métodos não enzimáticos para determinação da glicose.

Distúrbios Cardíacos: síndrome de Kounis.

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

10. SUPERDOSE

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

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro 1.0063.0003

Farmacêutico Responsável: Rafael Nunes Princesval

CRF-RJ nº 17295

Registrado e Produzido por: **INSTITUTO BIOCHIMICO IND. FARM. LTDA.**

Rua Antônio João nº 168, 194 e 218 Cordovil, Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.258.401/0001-03

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



4401001-29

www.biochimico.ind.br



Histórico de Alteração de Bula

Amplopec®

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/08/2014	0695356/4-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula – adequação ao medicamento de referência	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo pó estéril equivalente a 1 g de ceftriaxona.
15/01/2015	0038102/15-1	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Adequação a bula padrão.</p> <p>Bula do Profissional: -CONTRAINDICAÇÕES; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; INTERAÇÕES -MEDICAMENTOSAS; - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; - POSOLOGIA E MODO DE USAR E - REAÇÕES ADVERSAS.</p> <p>Bula do Paciente: - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? E - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?,</p>	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo pó estéril equivalente a 1 g de ceftriaxona.

15/05/2015	0429269/15-3	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Inclusão da frase de intercambialidade de acordo com a RDC 58/14.</p> <p>Bula do Profissional: - Reações adversas</p> <p>Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode causar?</p>	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo pó estéril equivalente a 1 g de ceftriaxona.
25/05/2016	1811258/16-7	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Bula do Profissional: -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; -POSOLOGIA E MODO DE USAR; -REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>Bula do Paciente: -QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; -O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; -COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; -QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?,</p> <p>I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO : -Forma Farmacêutica; -Composição.</p> <p>III-Dizeres Legais</p> <p>Retirada da via de administração “VIA INTRAMUSCULAR”.</p>	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica equivalente a 1 g de ceftriaxona.

03/02/2017	0185635/17-9	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – Dizeres Legais	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica equivalente a 1 g de ceftriaxona
06/02/2020	0378645/20-5	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Bula do Profissional de Saúde:</u> Atualização do DCB 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações Adversas <u>Bula do Paciente:</u> Atualização do DCB 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
10/12/2020	4373691/20-2	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Bula do Profissional de Saúde:</u> 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas <u>Bula do Paciente:</u> 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona

06/05/2021	1747176/21-1	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional de Saúde: Inclusão código GTIN	VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
20/10/2021	4144993/21-3	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – Dizeres Legais	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
28/07/2022	4464409/22-9	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional de Saúde: I-Identificação do medicamento; 3.Características Farmacológicas; 4.Contraindicações; 8. Posologia e modo de usar. Bula do Paciente: I-Identificação do medicamento; 3. Quando não devo usar este medicamento?; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 6.Como devo usar este medicamento?.	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
26/12/2022	5096292/22-3	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional de Saúde: 3.Características Farmacológicas; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações Adversas. Bula do Paciente: II-Informações ao paciente; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona

							medicamento?.		
							8. Quais os males que esse medicamento pode me causar?		
25/01/2024	0097961/24-8	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Bula do Profissional de Saúde:</u> 3. Características Farmacológicas; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações medicamentosas; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações Adversas; <u>Bula do Paciente:</u> 7. Quais os males que este medicamento pode me causar?;	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
01/07/2025	0862581/25-7	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Bula do Profissional de Saúde:</u> 5. Advertências e Precauções; III – Dizeres Legais; <u>Bula do Paciente:</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; III – Dizeres Legais;	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
09/09/2025	1196473/25-1	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Bula do Profissional de Saúde:</u> 4. Contraindicações; 3. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento <u>Bula do Paciente:</u> 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
25/03/2026	0287614/26-3	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Bula do Profissional de Saúde:</u> 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento; 8. Posologia e modo de usar;	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica equivalente a 1 g de ceftriaxona

							<p><u>Bula do Paciente:</u></p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>		
18/06/2026	NA	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p><u>Bula do Profissional de Saúde:</u></p> <p>5. Advertências e Precauções;</p> <p>7. Cuidados de Armazenamento do medicamento;</p> <p>9. Reações Adversas;</p> <p><u>Bula do Paciente:</u></p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica equivalente a 1 g de ceftriaxona