

BULA PARA O
PROFISSIONAL DA SAÚDE

CEFALOSPORINA PARENTERAL DE AMPLO ESPECTRO E AÇÃO PROLONGADA

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

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

Nome genérico: ceftriaxona

APRESENTAÇÕES

Via intramuscular (IM)

Rocefin® - injeção intramuscular 250 mg

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

Rocefin® - injeção intramuscular 500 mg

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

Rocefin® - injeção intramuscular 1 g

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

Via intravenosa (IV)

Rocefin® - injeção intravenosa 500 mg

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

Rocefin® - injeção intravenosa 1 g

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

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

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

Princípio ativo: cada frasco-ampola contém, respectivamente, 250 mg, 500 mg ou 1 g de ceftriaxona sob a forma de sal dissódico.

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

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

Rocefin® - injeção intravenosa 500 mg e 1 g

Princípio ativo: cada frasco-ampola contém, respectivamente, 500 mg ou 1 g de ceftriaxona sob a forma de sal dissódico.

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

Diluente: cada ampola de diluente contém, respectivamente, 5 mL ou 10 mL de água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com **Rocefin**[®] é eficaz em infecções de gravidade variável, incluindo a sepsis neonatal e no adulto, causadas por microrganismos sensíveis (Stone et al, 1984; Ghosen et al, 1981; Wiese, 1988).

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

No tratamento das infecções respiratórias agudas ou crônicas agudizadas sua eficácia é observada em crianças, adultos e idosos, na pneumonia comunitária e hospitalar, de gravidade variável, e em casos graves (Rascio et al, 1985; Grossman et al, 1999; Garber et al, 1992; Keller & Humair, 1981; Brogden & Ward, 1988; Mangi et al, 1992).

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

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

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

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

Na profilaxia peri-operatória de infecções, sua administração em dose única no pré-operatório tem eficácia superior ou igual a outros antibióticos administrados em múltiplas doses. É superior à associação de gentamicina e metronidazol em cirurgias intestinais (Morris, 1993) e a cefoxitina, em cirurgias abdominais (Morris, 1994). Em relação ao cefepime (este também em dose única), a eficácia nas cirurgias colorretais é semelhante (Zanella et al, 2000). Nas cirurgias ginecológicas, biliares e cardiovasculares, a eficácia de sua administração em dose única é similar a cefazolina em múltiplas doses

(Hemsell et al, 1984; Kellum et al, 1984; Soteriu et al, 1989). Nas cirurgias mamárias, observou-se menor incidência de infecção pós-operatória quando comparado a ceftazidima (Thomas et al, 1999). Nas cirurgias ortopédicas sua eficácia é semelhante à da cefuroxima (Meyer,1984).

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

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

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

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

Referências Bibliográficas:

1. Ariffin H, Arasu A, Mahfuzah M et al: Single-daily ceftriaxone plus amikacin versus thrice-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:38-43.
2. Arrendondo JL, Diaz V, Gaitan H et al: Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis* 1997; 24:170-178.
3. Barnett E, Teele D, Klein J et al: Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. *Pediatrics* 1997; 99:23-28.
4. Brogden RN & Ward A: Ceftriaxone: a reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs* 1988; 35:604-645.
5. Cohen R, Navel M, Grunberg J et al: One dose ceftriaxone vs ten days of amoxicillin/clavulanate therapy for acute otitis media: clinical efficacy and change in nasopharyngeal flora. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:403-409.
6. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H et al: Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 1987; 155:1322-1325.
7. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ et al: Treatment of late Lyme borreliosis - randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1:1191-1194.
8. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ et al: Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337:289-294.
9. Feigin RD, McCracken GH & Klein JO: Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:785-814.
10. Garber GE, Auger P, Chan RMT et al: A multicenter, open comparative study of parenteral cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of nosocomial lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:85-88.
11. Ghosen V, Chamali R, Bar-Moshe O et al: Clinical study of Rocephin(R), a 3rd generation cephalosporin in various septicaemias. *Chemotherapy* 1981; 27(suppl 1):100-103.
12. Girgis NI, Abu El Ella AH, Farid Z et al: Ceftriaxone alone compared to ampicillin and chloramphenicol in the treatment of bacterial meningitis. *Chemotherapy* 1988; 34:16-20.
13. Goldstein NH, Topiel MS, Ehrlich A et al: A comparative study of ceftriaxone vs cefazolin in the treatment of cellulitis. *Curr Ther Res* 1984; 36:653-657.
14. Gomez-Jimenez J, Ribera E, Gasser I et al: Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1587-1592.

15. Grossman RF, Campbell DA, Landis SJ et al: Treatment of community- acquired pneumonia in the elderly: the role of cefepime, a fourth- generation cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:549-554.
16. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH et al: Multicenter trial of single-dose azithromycin vs ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1994; 21:107-111.
17. Hemsell DL, Menon MO & Friedman AJ: Ceftriaxone or cefazolin prophylaxis for the prevention of infection after vaginal hysterectomy. *Am J Surg* 1984; 148(Suppl 4a):22-26.
18. Hoepelman IM, Rozenberg-Arska M & Verhoef J: Comparison of once daily ceftriaxone with gentamicin plus cefuroxime for treatment of serious bacterial infections. *Lancet* 1988; 1:1305-1309.
19. 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

Microbiologia

A atividade bactericida da ceftriaxona se deve à inibição da síntese da parede celular. A ceftriaxona, *in vitro*, é ativa contra um amplo espectro de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, sendo altamente estável à maioria das beta-lactamases, tanto 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 (meticilina-sensíveis),
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 meticilina-resistentes são resistentes às cefalosporinas, inclusive à ceftriaxona. Em geral, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Listeria monocytogenes* são também resistentes.

Aeróbios Gram-negativos:

Acinetobacter lwoffii,
Acinetobacter anitratus (principalmente *Acinetobacter baumannii*)*,
Aeromonas hydrophila,
Alcaligenes faecalis,
Alcaligenes odorans,
Bactéria Alcaligenes-like,
Borrelia 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 morgani,
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 destas espécies são resistentes à ceftriaxona, principalmente devido à produção de beta-lactamase codificada cromossomicamente.

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

Obs: Muitas cepas de microrganismos anteriormente mencionados que apresentam resistência a outros antibióticos, como por exemplo amino e ureido-penicilina, cefalosporinas mais antigas e aminoglicosídeos, são sensíveis à ceftriaxona. *Treponema pallidum* é sensível à ceftriaxona *in vitro* e em experimentação animal. Trabalhos clínicos indicam que tanto a sífilis primária como a secundária respondem bem ao tratamento com ceftriaxona. Com poucas exceções clínicas, isolados de *P. aeruginosa* são resistentes à ceftriaxona.

Microrganismos anaeróbicos:

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

* Alguns isolados desta espécie são resistentes devido a produção de beta-lactamase.

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

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

O NCCLS fornece os seguintes parâmetros para a ceftriaxona:

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

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

Os microrganismos devem ser testados com os discos de ceftriaxona, uma vez que ficou demonstrado *in vitro* que a ceftriaxona é ativa contra certas cepas que se mostraram resistentes em discos da classe cefalosporina.

Quando as normas recomendadas pelo NCCLS não estão disponíveis, pode-se utilizar outras normas bem padronizadas de sensibilidade e interpretação dos testes.

Farmacocinética

A farmacocinética da ceftriaxona não é linear e todos os parâmetros farmacocinéticos básicos, exceto a meia vida de eliminação, são dependentes da dose se baseados nas concentrações totais da droga.

Absorção

A concentração plasmática máxima depois de dose única de 1 g IM é de cerca de 81 mg/L e é alcançada em 2 - 3 horas após a administração. As áreas sob as curvas de concentração plasmática x tempo, após administração IM e IV, são equivalentes. Isto significa que a biodisponibilidade da ceftriaxona após administração IM é de 100%.

Distribuição

O volume de distribuição da ceftriaxona é de 7 a 12 litros. Ceftriaxona mostrou excelente penetração tissular e nos líquidos orgânicos após dose de 1 - 2 g. Alcança concentrações bem acima da concentração inibitória mínima contra a maioria dos patógenos responsáveis pela infecção e são detectáveis por mais de 24 horas em mais de 60 tecidos ou líquidos orgânicos, incluindo pulmões, coração, fígado e vias biliares, amígdalas, ouvido médio, mucosa nasal, ossos e fluidos cérebro-espinhal, pleural, prostático e sinovial.

Na administração intravenosa, a ceftriaxona difunde-se rapidamente para o líquido intersticial, onde a concentração bactericida contra organismos sensíveis é mantida por 24 horas.

Ligação protéica

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

Passagem para o líquido cefalorraquidiano

A ceftriaxona atravessa as meninges inflamadas de recém-nascidos, lactentes e crianças maiores. Concentrações da ceftriaxona >1,4 mg/L têm sido encontradas no LCR, 24 horas após administração de 50 - 100 mg/kg de **Rocefin**[®] por via intravenosa (recém-nascido e lactentes, respectivamente). A concentração de pico no líquido é atingida cerca de 4 horas após injeção IV e resulta em um valor médio de 18 mg/L. O grau de difusão médio no líquido cefalorraquidiano (LCR) corresponde a 17% da concentração plasmática nos pacientes com meningite bacteriana e 4% em pacientes com meningite asséptica.

Em pacientes adultos com meningite, a administração de 50 mg/kg produz, em 2 a 24 horas, concentrações no LCR muitas vezes superiores às concentrações inibitórias mínimas necessárias para a grande maioria dos microrganismos causadores de meningite.

Passagem placentária e excreção pelo leite

A ceftriaxona atravessa a placenta e é excretada pelo leite em baixas concentrações.

Metabolização

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

Eliminação

A depuração total do plasma é 10 - 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 sadios é de aproximadamente 8 horas.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Rocefin[®] é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos do grupo das cefalosporinas. Pacientes com hipersensibilidade a penicilina também podem ser alérgicos a **Rocefin**[®].

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

Rocefin[®] é contraindicado a recém-nascidos (≤ 28 dias) caso eles requeiram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV contendo cálcio, incluindo infusão contínua de cálcio como a nutrição parenteral, devido ao risco de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide itens *Posologia e Modo de Usar e Reações Adversas – Interação com cálcio*).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Anemia hemolítica imune mediada foi observada em pacientes que receberam antibacterianos da classe das cefalosporinas, incluindo **Rocefin**[®]. 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) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo **Rocefin**[®], 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 estas infecções podem ser refratárias à terapia antimicrobiana, podendo requerer colectomia. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem diarreia após uso de antibióticos. É necessário histórico médico cuidadoso porque já foi relatada a ocorrência de CDAD mais de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

Caso haja suspeita de CDAD ou o diagnóstico seja confirmado, o antibiótico em uso não específico contra *C. difficile* talvez necessite ser descontinuado. O manejo adequado de líquidos e eletrólitos, suplementação protéica, tratamento antibiótico para *C. difficile* e a avaliação cirúrgica devem ser instituídos.

Superinfecções com os microrganismos não susceptíveis podem ocorrer como com outros agentes antibacterianos.

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

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, **Rocefin**[®] não deve ser misturado ou administrado simultaneamente com soluções ou produtos que contenham cálcio, a qualquer paciente, mesmo por diferentes cateteres ou acessos venosos para infusão (vide itens *Interações medicamentosas e Reações adversas*).

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

A segurança e eficácia de **Rocefin**[®] em recém-nascidos, lactentes e crianças foram estabelecidas para as doses descritas no item Posologia. Estudos mostraram que a ceftriaxona, assim como outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica.

Rocefin[®] não é recomendado para neonatos, especialmente prematuros, que apresentem risco de desenvolver encefalopatia devido à hiperbilirrubinemia (vide item Contraindicações).

Durante tratamentos prolongados, hemograma completo deve ser feito regularmente.

Gravidez e lactação

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

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

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

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

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

Como **Rocefin**[®] é excretado no leite humano, em baixas concentrações, é recomendada cautela em mulheres que amamentam.

Uso em idosos

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

Uso em pacientes pediátricos

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

Uso em pacientes com insuficiência hepática e renal

Vide item Posologia e Modo de Usar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Não existe também qualquer evidência de que **Rocefin**[®] aumente a toxicidade renal dos aminoglicosídeos.

Rocefin[®] não apresentou efeito similar ao provocado pelo dissulfiram após administração de álcool.

Ceftriaxona não contém o radical N-metil-tiotetrazol que está associado a uma possível intolerância ao álcool e a sangramentos observados com outras cefalosporinas.

A probenicida não tem influência sobre a eliminação de **Rocefin**[®].

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

Diluentes contendo cálcio, como as soluções de Ringer ou Hartmann, não devem ser utilizados para a reconstituição de **Rocefin**[®] 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 **Rocefin**[®] é misturado com soluções contendo cálcio no mesmo acesso de administração IV. **Rocefin**[®] não deve ser administrado simultaneamente com soluções IV contendo cálcio, inclusive infusões contínuas contendo cálcio tais como as de nutrição parenteral, através de equipo em Y. No entanto, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, **Rocefin**[®] e soluções que contenham cálcio podem ser administrados sequencialmente, se as linhas de infusão forem bem lavadas com um líquido compatível. Em estudos *in vitro* utilizando plasma adulto e neonatal do sangue do cordão umbilical, foi demonstrado que recém-nascidos apresentam um risco aumentado de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide itens *Posologia e Contraindicações*).

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

Interações com exames laboratoriais

Nos pacientes tratados com **Rocefin**[®], o teste de Coombs pode raramente se tornar falso-positivo. Assim como com outros antibióticos, pode ocorrer teste falso-positivo para galactosemia.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Condições de conservação

Rocefin[®] deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 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.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Descarte de seringas / materiais perfuro-cortantes

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

- 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.
- A colocação do recipiente de descarte no lixo doméstico deve ser evitada.
- O descarte do recipiente deve ser realizado de acordo com as exigências locais ou conforme indicado pelo prestador de cuidados de saúde.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

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

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

Rocefin[®] é contraindicado a recém-nascidos (≤ 28 dias) caso eles requeiram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV contendo cálcio, incluindo infusão de cálcio contínua como a nutrição parenteral, devido ao risco de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide item Contraindicações).

Recém-nascidos, lactentes e crianças (15 dias até 12 anos): Dose única diária de 20 - 80 mg/kg.

Para crianças de 50 kg ou mais deve ser utilizada a posologia de adultos. Doses intravenosas maiores ou iguais a 50 mg/kg de peso corpóreo devem ser administradas por períodos de infusão superiores a 30 minutos.

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

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

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

Instruções posológicas especiais

Meningite: Na meningite bacteriana de lactentes e crianças deve-se iniciar o tratamento com 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 meningitides</i>	4 dias
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 dias
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 dias

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.

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

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

Insuficiência hepática e renal: Não é necessário diminuir a dose nos pacientes com insuficiência renal, desde que a função hepática não esteja prejudicada. Somente nos casos de insuficiência renal pré-terminal (depuração de creatinina < 10 mL/min), a dose de **Rocefin**[®] não deve ser superior a 2 g/dia. Não é necessário diminuir a dose de **Rocefin**[®] em pacientes com insuficiência hepática desde que a função renal não esteja prejudicada. No caso de insuficiências hepática e renal graves e concomitantes, deve-se determinar a concentração plasmática de **Rocefin**[®] a intervalos regulares e se necessário, fazer o ajuste da dose.

Em pacientes sob diálise não há necessidade de doses suplementares após a diálise. Entretanto, as concentrações séricas devem ser acompanhadas, a fim de avaliar a necessidade de ajustes na posologia, pois a taxa de eliminação nesses pacientes pode ser alterada.

Modo de usar

Administração intramuscular

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

Administração intravenosa

Diluir **Rocefin**[®] IV 500 mg em 5 mL e **Rocefin**[®] IV 1 g em 10 mL de água para injeção e então administrar por via intravenosa direta, durante 2 a 4 minutos.

Infusão contínua

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

Incompatibilidades

Diluentes contendo cálcio, como as soluções de Ringer ou Hartmann, não devem ser utilizados para a reconstituição de **Rocefin**[®] ou para diluições posteriores de soluções reconstituídas para administração IV, pois pode ocorrer a formação de precipitado. A precipitação de ceftriaxona cálcica também pode ocorrer quando **Rocefin**[®] é misturado com soluções contendo cálcio no mesmo equipo de administração IV. **Rocefin**[®] não deve ser administrado simultaneamente com soluções IV contendo cálcio, inclusive infusões contínuas contendo cálcio tais como as de nutrição parenteral, através de equipo em Y. No entanto, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, **Rocefin**[®] e soluções que contenham cálcio podem ser administrados sequencialmente, entre as infusões, se linhas de infusão forem bem lavadas com um líquido compatível.

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

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

O volume final do medicamento preparado, segue abaixo:

Rocefin [®] IV	Volume final
500mg	5,36 mL
1g	10,72 mL
Rocefin [®] IM	
250 mg	2,18 mL
500 mg	2,36 mL
1g	4,22 mL

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

Concentrações de Rocefin [®]	Quantidade nominal de substância ativa	Dose Max. teórica de substância ativa por Kg*
250 mg	307,25 mg	4,4 mg/Kg
500 mg	614,4 mg	8,8 mg/Kg
1 g	1228,8 mg	17,5 mg/Kg

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Durante tratamentos prolongados, hemograma completo deve ser feito regularmente.

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

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): reações cutâneas como exantema, dermatite alérgica, prurido, urticária, edema e eritema. Foram relatados, casos isolados de graves reações cutâneas como: eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson ou Síndrome de Lyells/necrólise epidérmica tóxica.

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

O ultrassom da vesícula biliar pode mostrar imagens de sedimento (que podem ser confundidas com cálculos) que desaparecem com a suspensão da droga.

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

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

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

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 **Rocefin**[®] e soluções contendo cálcio, foi relatado um pequeno número de casos fatais, nos quais um material cristalino foi observado nos pulmões e rins durante a autópsia. Em alguns desses casos, a mesma linha de infusão intravenosa foi usada para **Rocefin**[®] e para as soluções contendo cálcio, e em algumas destas vias de infusão foi observado um precipitado. Pelo menos uma fatalidade foi relatada com um recém-nascido no qual **Rocefin**[®] e soluções contendo cálcio foram administrados em diferentes momentos, em vias de infusão diferentes; e nenhum material cristalino foi observado na autópsia desse neonato. Não houve relatos semelhantes em pacientes não neonatos.

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

10. SUPERDOSE

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

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

MS-1.0100.0132

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

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano).

CDS 5.0B

