

N.º 011/CA

Data: 2007-02-02

**Assunto: Ceftriaxona - Informação de segurança**

Para: Público e Profissionais de Saúde (Sítio do INFARMED)

Contacto no INFARMED: DGREE/ Departamento de Farmacovigilância

---

O INFARMED deseja chamar a atenção para a nova informação de segurança decorrente de uma avaliação benefício-risco realizada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e que irá ser introduzida no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI) dos medicamentos injectáveis que contêm ceftriaxona.

A ceftriaxona é um antibiótico beta-lactâmico, do grupo das cefalosporinas de 3ª geração, com uma acção bactericida contra uma série de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas mediante a inibição dos mucopeptídeos na parede celular das bactérias. A sua eficácia contra uma série de infecções clinicamente relevantes foi estabelecida em mais de dez anos de uso terapêutico.

Após administração parentérica, a ceftriaxona penetra em quase todos os tecidos do organismo, incluindo o fluido cerebrospinal.

#### **Considerações decorrentes da avaliação benefício-risco:**

A maioria dos estudos realizados utilizou uma dose de 50 mg/kg/dia para o tratamento de infecções, em recém-nascidos. Existem dados limitados que demonstram a utilização de doses superiores a 50 mg/kg/dia, em recém-nascidos, com outras patologias que não a meningite. Ao longo das primeiras semanas de vida, a capacidade de eliminação de ceftriaxona altera-se, embora não tenha sido determinado o momento exacto em que essa alteração ocorre.

Apesar dos dados existentes serem limitados e, de algum modo, pouco recentes, não foi encontrada evidência científica no sentido de ser necessário alterar as doses recomendadas, autorizadas há já vários anos e sem problemas de segurança em diversos Estados-Membros. A OMS recomenda mesmo 80 mg/kg/dia, respectivamente 2 x 50 mg/kg/12-12 horas (dose única máxima de 4 g) para a meningite em lactentes com idades compreendidas entre os 7 dias e os 2 meses.

O intervalo posológico proposto de 20-50-80 mg/kg/dia permite continuar a experiência terapêutica de há longa data, sustentada pelas recomendações dos meios académicos.

No entanto, a ceftriaxona está contra-indicada em recém-nascidos hiperbilirrubinémicos e recém-nascidos prematuros, dado estudos *in vitro* terem demonstrado que a ceftriaxona pode deslocar a bilirrubina da sua ligação à albumina sérica, sendo nestes doentes possível o desenvolvimento de encefalopatia bilirrubínica.

Determinou-se ainda que a ceftriaxona está contra-indicada nos recém-nascidos que necessitem de tratamento concomitante com cálcio, devido a casos raros de reacções adversas graves ocorridos em recém-nascidos prematuros e de termo, alguns deles fatais. Estes recém-nascidos tinham sido tratados com ceftriaxona e cálcio intravenosos, tendo alguns recebido ceftriaxona e cálcio em alturas diferentes e com tubos intravenosos diferentes.

Foram observadas precipitações de sais de ceftriaxona-cálcio nos pulmões e rins destes recém-nascidos prematuros em que o desfecho foi fatal. O elevado risco de precipitação deve-se ao reduzido volume sanguíneo dos recém-nascidos. Além disso, a semi-vida é mais prolongada do que nos adultos.

Consequentemente, relativamente às **recomendações da posologia**:

- Posologia normal

Adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos com peso corporal  $\geq 50\text{Kg}$ :

A dose habitual é de 1-2 g de ceftriaxona, administrada uma vez por dia (cada 24 horas). Em caso de infecções graves ou infecções causados por micro organismos moderadamente susceptíveis, a dose diária pode ser aumentada para 4 g administradas uma vez por dia, por via intravenosa.

Recém-nascidos (0-14 dias):

20-50 mg por kg de peso corporal, por via intravenosa, uma vez por dia (intervalos de 24 horas). Em infecções grave, a dose diária de 50 mg/kg de peso corporal nunca deve ser excedida.

Crianças com 15 dias a 12 anos de idade e com peso corporal  $<50\text{ kg}$ :

20-80 mg por kg de peso corporal, por via intravenosa, uma vez por dia (intervalos de 24 horas). Em infecções graves, a dose diária de 80 mg/kg de peso corporal nunca deve ser excedida, excepto no caso de meningite (consultar: Recomendações especiais de posologia).

As crianças com um peso corporal de 50 kg, ou mais, recebem o tratamento normalmente usado no adulto, uma vez por dia (ver a cima).

- Recomendações especiais de posologia

Meningite:

O tratamento é iniciado com 100 mg por kg de peso corporal, uma vez por dia, não devendo exceder 4 g por dia. Uma vez determinada a sensibilidade do micro organismo, a dose pode ser reduzida de modo adequado.

Nos recém-nascidos com 0-14 dias de idade, a dose não deve exceder 50 mg/kg/24h.

Determinou-se igualmente as seguintes alterações do RCM:

### **4.3. Contra-indicações**

- Recém-nascidos com hiperbilirrubinémia e recém-nascidos prematuros, não devem ser tratados com ceftriaxona. Estudos *in vitro* demonstraram que a ceftriaxona pode deslocar a bilirrubina do seu local de ligação à albumina sérica, podendo haver a possibilidade de se desenvolver encefalopatia pela bilirrubina nestes doentes.
- Tratamento com cálcio devido ao risco da precipitação do sal de ceftriaxona-cálcio em recém-nascidos.
- Estão contra-indicadas injeções intramusculares deste medicamento em:
  - crianças com idade <2 anos.
  - durante a gravidez e aleitamento.

### **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização**

A ceftriaxona pode precipitar na vesícula biliar e nos rins, sendo posteriormente detectável como sombras nos ultra sons (ver secção 4.8). Esta situação pode ocorrer em doentes de qualquer idade, mas é mais frequente em lactentes e crianças pequenas, aos quais é administrado normalmente uma dose maior de ceftriaxona, considerando o seu peso corporal. Em crianças, devem ser evitadas doses superiores a 80 mg/kg de peso corporal, excepto para a meningite, devido ao aumento de risco de precipitados biliares. Não existem evidências claras de cálculos biliares ou de colecistite aguda desenvolvida em crianças ou lactentes tratados com ceftriaxona, sendo recomendado a gestão cuidadosa do precipitado de ceftriaxona na vesícula biliar.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Foram descritas raramente reacções adversas graves em recém-nascidos prematuros e de termo. Estas reacções causaram morte em alguns casos. Estes recém-nascidos foram tratados com ceftriaxona intravenosa e cálcio. Alguns deles receberam ceftriaxona e cálcio em alturas diferentes e em diferentes linhas intravenosas. A precipitação do sal de ceftriaxona-cálcio foi observada nos pulmões e rins de recém-nascidos prematuros mortos. O alto risco de precipitação é devido ao baixo volume de sangue dos recém-nascidos. Além disso, o tempo de semi-vida é maior do que nos adultos.

Para aceder às conclusões científicas e fundamentos da Decisão da Comissão C(2006)3844 (anexo II), poderá fazê-lo através do seguinte endereço:

[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2006/2006082112129/anx\\_12129\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2006/2006082112129/anx_12129_pt.pdf)

Para mais esclarecimentos contactar:

- Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde do INFARMED, através da Linha Verde do Medicamento: 800 222 444 ou por correio electrónico:

[centro.informacao@infarmed.pt](mailto:centro.informacao@infarmed.pt),

- Departamento de Farmacovigilância, através do telefone: 21-7987140 ou por correio electrónico:

[farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

O Conselho de Administração,



(Luísa Carvalho)