



Município de Pato Bragado

Estado do Paraná

TERMO ADITIVO 001 DA ATA DE REGISTRO DE PREÇOS Nº 075/2021

Pregão Eletrônico para fins de Registro de Preços nº 051/2021

Processo LC nº 096 – Homologado em 08/06/2021

OBJETO: Futuro e eventual fornecimento de medicamentos e outros materiais farmacêuticos para distribuição gratuita a população junto a Unidade Básica de Saúde do Município de Pato Bragado - PR.

Termo Aditivo a Ata Registro de Preços 075/2021, celebrada em 08 de junho de 2021, entre o **MUNICÍPIO DE PATO BRAGADO**, aqui representado pelo Prefeito Municipal, o Senhor Leomar Rohden, e a empresa **PONTAMED FARMACEUTICA LTDA**, já qualificados anteriormente.

CLÁUSULA PRIMEIRA: Com base na disposição contida na Legislação vigente e considerando a justificativa da empresa, fica cancelado o registro de preço do item 045 da Ata R. P. nº 075/2021, conforme relacionado a baixo:

ITEM	MED	QTD	DESCRIÇÃO DOS MEDICAMENTOS/MATERIAIS	MARCA	V. UNIT.	TOTAL
45	FA	300	Ceftriaxona 1g IV - Código CATMAT BR0268414	TEUTO	5,90	1.770,00

CLÁUSULA SEGUNDA: As demais cláusulas e condições do contrato original, que não conflitarem com este, permanecerão inalteradas.

E assim, por estarem justos e acertados, assinam o presente Termo, em duas vias de igual teor e forma.

Pato Bragado - PR, em 01 de outubro de 2021.

MUNICÍPIO DE PATO BRAGADO - CONTRATANTE
LEOMAR ROHDEN

**FERNANDO
PARUCKER DA
SILVA:**
24871010910

Assinado digitalmente por FERNANDO
PARUCKER DA SILVA:24871010910
DN: C=BR, O=ICP-Brasil, OU=AC SOLUTI
Múltipla v5, OU=26410863000120,
OU=Certificado PF A3, CN=FERNANDO
PARUCKER DA SILVA:24871010910
Razão: Eu estou aprovando este documento
Localização: sua localização de assinatura aqui
Data: 2021.10.07 13:54:23-03'00'
Foxit Reader Versão: 10.1.0

PONTAMED FARMACEUTICA LTDA – CONTRATADA
FERNANDO PARUCKER DA SILVA



Município de Pato Bragado

Estado do Paraná



PROCURADORIA MUNICIPAL

PARECER JURÍDICO Nº 241/2021

CONSULENTE: Gestora de Contratos – Departamento de Licitações e Contratos.

PROCESSO ADMINISTRATIVO: 2021/09/001940

ASSUNTO: Requerimento de cancelamento de Item da ATA DE REGISTRO DE PREÇOS Nº 075/2021, Pregão Eletrônico para fins de Registro de Preços nº 051/2021.

RELATÓRIO: A empresa contratada **PONTAMED FARMACÊUTICA LTDA** protocolou requerimento de cancelamento do Item 45: Ceftriaxona 1g IV - Código CATMAT BR0268414 - TEUTO, referente ao contrato em epígrafe, alegando que ocorreu fato superveniente, excepcional e imprevisível em razão da falta do produto no mercado, falta de matéria-prima, demora no faturamento e instabilidade do dólar, indisponibilidade de estoque no fabricante. O expediente veio acompanhado da solicitação e justificativa da licitante, carta com esclarecimentos do fabricante, e demais documentos.

Em resumo, é o relatório.

Momento em que os autos do processo administrativo vieram com vistas para parecer.

Passo a analisar.

FUNDAMENTOS:

Importante destacar que o Sistema de Registro de Preços para compras, serviços e obras da Administração Direta, Autárquica e Fundacional de Pato Bragado - PR, obedecerá ao disposto no Decreto nº 107, de 20 de outubro de 2010.

Ademais, a Lei 8.666/93 que é a matriz dos procedimentos licitatórios e dos contratos administrativos, assevera que após a fase de habilitação, não cabe a desistência da proposta, ressalvando o justo motivo e o fato superveniente, veja-se:

Art. 43. A licitação será processada e julgada com observância dos seguintes procedimentos:

[...]

*§ 6º Após a fase de habilitação, não cabe desistência de proposta, **salvo por motivo justo decorrente de fato superveniente e aceito pela Comissão.***

Além disso, referido diploma, em seu art. 78, inciso IX, dispõe que a decretação de falência é hipótese de rescisão do contrato, *in verbis*:

Art. 78. Constituem motivo para rescisão do contrato:

[...]

XVII - a ocorrência de caso fortuito ou de força maior, regularmente comprovada, impeditiva da execução do contrato;



Município de Pato Bragado

Estado do Paraná



PROCURADORIA MUNICIPAL

Já o Decreto Municipal nº 107/2010, em seu art. 21, inciso II, dispõe que o preço registrado poderá ser cancelado pelo fornecedor quando, mediante solicitação formal, **comprovar estar impossibilitado definitivamente de cumprir exigências do instrumento convocatório que deu origem ao registro de preços.**

A par dessas premissas, para que ocorra o cancelamento de item de ARP é necessário que o licitante fornecedor apresente uma justificativa **séria e aceitável**, o que normalmente ocorre diante de caso fortuito e força maior, **devidamente comprovado**.

Verifico que a contratada requerente apresentou justificativa séria e aceitável, observando a boa-fé da informação, comprovando suas alegações acerca da impossibilidade de fornecimento do item contratado, sobretudo pela declaração de ausência de programação pelo fabricante, gerando indisponibilidade de estoque do medicamento.

Portanto, entendo que a Administração Pública pode aceitar as razões da contratada sem aplicação das penalidades previstas, visto que devido ao cenário pandêmico, o item encontra-se com indisponibilidade de estoque, sem previsão de normalizado da produção junto ao fabricante.

PARECER:

Diante do exposto, **OPINO FAVORAVELMENTE** ao pedido formulado pela empresa **PONTAMED FARMACÊUTICA LTDA** de cancelamento do item 45: Ceftriaxona 1g IV - Código CATMAT BR0268414 - TEUTO, referente à ATA DE REGISTRO DE PREÇOS Nº 075/2021, Pregão Eletrônico para fins de Registro de Preços nº 051/2021, sem aplicação das sanções.

Ademias, **RECOMENDO:**

a) sendo os itens imprescindível para atender as necessidades da população, a Administração deverá convocar os licitantes remanescentes, observada a ordem de classificação, conforme dispõe o art. 24, XI, da Lei nº 8.666/93:

Art. 24. É dispensável a licitação:

*XI - **na contratação de remanescente de obra, serviço ou fornecimento, em consequência de rescisão contratual, desde que atendida a ordem de classificação da licitação anterior e aceitas as mesmas condições oferecidas pelo licitante vencedor, inclusive quanto ao preço, devidamente corrigido;***

b) superada a alínea "a" sem localizar licitante hábil a contratar com a Administração, que seja realizado novo procedimento licitatório, com atualização do valor real de mercado, para a aquisição do produto.

Este é o parecer.

Pato Bragado – PR, 23 de setembro de 2021.


MARCIO IVANIR NEUKAMP

OAB/PR nº 94.404

Procurador Jurídico

Portaria nº 025, de 22/01/2021



Município de Pato Bragado

Estado do Paraná

CAPA DE PROCESSO

No.Processo : 2021/09/001940
Data Protoc... : 21/09/21
Requerente : PONTAMED FARMACÊUTICA LTDA
CPF..... : 02.816.696/0001-54
Assunto..... : ADMINISTRAÇÃO
Subassunto : OUTROS ASSUNTOS
Logradouro : Rua RUA FRANCO GRILO - PONTA GROSSA PR
Complem. ... :
Fone..... : 42 2101-5151
Cep..... : 84045320

Sumula: SOLICIATA CANCELAMENTO DO ITEM 45 DO PREGÃO ELETRÔNICO 51/21, VISTO QUE O LABORATÓRIO TEUTO, NÃO TEM PREVISÃO PARA FATURAMENTO E TAMBÉM INFORMAMOS QUE NÃO EXISTE OUTRA OPÇÃO PARA TROCA DE MARCA NO MOMENTO. CONFORME O DOCUMENTO EM ANEXO.

Data Aprovação: ___/___/___

DATA	DESTINO
21/09/21	Leitório - Ana

Assinatura Requerente

2021/09/001940 Data: 21/09/2021
17-PROTOCOLO Hora: 16:18:29
Assunto.....: 005-ADMINISTRAÇÃO
Subassunto.: 008-OUTROS ASSUNTOS
Requerente.: PONTAMED FARMACÊUTICA LTD
CPF/CNPJ...: 02816696000154
SUMULA:
SOLICIATA CANCELAMENTO DO ITEM 45 DO
PREGÃO ELETRÔNICO 51/21, VISTO QUE O
LABORATÓRIO TEUTO, NÃO TEM PREVISÃO P

Ponta Grossa, quinta-feira, 15 de julho de 2021

AO
MUNICÍPIO DE PATO BRAGADO
A/C Departamento de Licitações e Compras

Assunto - SOLICITAÇÃO DE CANCELAMENTO DO ITEM 45 DO PREGÃO ELETRÔNICO 51/21

Prezados Senhores:

Através do presente, tratando-se de Registro de Preços e considerando-se hipótese de força maior passível de ser invocada pela fornecedora, a qual lhe assegura o direito de ver cancelada a obrigação atinente a esse item específico do procedimento licitatório, consoante previsão da lei (arts. 15 e 78, XVII da Lei nº 8.666, de 21/06/1993; Decreto nº 3.931, de 19/09/2001, art. 13, § 2º; e arts. 392 e 393 e seu parágrafo único do CC/2002); e também nas devidas cláusulas contratuais.

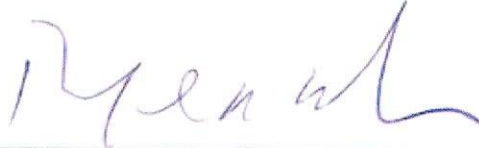
Solicitamos cancelamento do item (s) do Pregão, visto que o Laboratório TEUTO, não tem previsão para faturamento e também informamos que não existe outra opção para troca de marca no momento.

Produto – CEFTRIAXONA SODICA 1G S/D IV (G) - TEUTO

A Pontamed Farmacêutica Ltda. , demonstrando a sua boa-fé na condução dos negócios e reiterando seu compromisso em executar plenamente o contrato celebrado com este órgão, formaliza a presente comunicação para evitar quaisquer danos, bem como se precaver da aplicação de penalidades, pois está presente *justa causa* por não fornecimento do (s) produto (s) no cumprimento das obrigações assumidas.

Sem mais para o momento, despedimo-nos.
Atenciosamente.

☐ 02 816 696/0001-54 ☐
PONTAMED FARMACÊUTICA
LTDA.
Rua Padre Arnaldo Janssen, 1452
☐ 84032-300 - Ponta Grossa - PR ☐



PONTAMED FARMACÊUTICA LTDA.
Rafael Rizental Raicoski

Anápolis, 09 de julho de 2021.

À
"Quem interessar possa"

Assunto: Esclarecimentos sobre os atrasos nas entregas dos produtos Cefalosporínicos Estéreis produzidos pelo Laboratório Teuto.

Prezados

O **LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A**, com endereço na VP – 7 MÓDULO 11, QUADRA 13 – DAIA, Anápolis – Goiás, CEP 75132-140, inscrito no CNPJ sob o nº 17.159.229/0001-76, vem, muito respeitosamente, através de seu gerente de garantia da qualidade, prestar esclarecimentos sobre a situação atual da empresa com relação as entregas e cumprimentos de prazos das licitações dos produtos Cefalosporínicos Estéreis produzidos por este Laboratório.

Inicialmente o Laboratório Teuto esclarece que compreende seu fundamental papel como indústria farmacêutica fabricante de produtos Cefalosporínicos Estéreis e tem dispensado seus melhores esforços para atender à demanda de fornecimento desses medicamentos, porém alguns impedimentos foram encontrados durante a nossa trajetória.

As atuais circunstâncias enfrentadas por todo o mundo devido ao crescente número de casos de COVID-19 retratam um cenário que exige ações contundentes, rápidas e contínuas para diminuir o espalhamento do vírus e assegurar o tratamento dos pacientes. Em sua esfera corporativa, o Laboratório Teuto tem sofrido com os afastamentos médicos de seus colaboradores de suas atividades na empresa em decorrência do acometimento ou suspeita de contaminação pelo coronavírus, mesmo com todas as ações implementadas para evitar a disseminação do vírus entre seus colaboradores.

teuto.com.br
+55 62 3310 2000

Laboratório Teuto Brasileiro S/A

Endereço/Address: VP 7 D - Módulo 11, Quadra 13 - DAIA

Anápolis - Goiás - Brasil

CEP/Zip Code: 75.132.140

TEUTO

Há 70 anos no coração do Brasil



Além da situação da contaminação pelo coronavírus, que gerou grande impacto em todas as áreas da empresa em especial no setor produtivo, o Teuto enfrenta constantes atrasos nas entregas de itens essenciais para a produção dos medicamentos e materiais para as melhorias e manutenções. Atualmente o setor produtivo de Cefalosporínicos estéreis está passando por uma intervenção de melhoria na área e em equipamentos e constantes atrasos nas entregas de materiais utilizados nestes processos têm trazido grandes impactos na demanda produtiva. Além disso, fazem-se necessários os testes de desafio que serão realizados após a intervenção para liberar a linha produtiva.

O compromisso e preocupação com o integral e bom atendimento da entrega de nossos produtos permanecem prioritários e essenciais, contudo, esta empresa solicita a compreensão de vossas entidades com relação aos fatos acima expostos sobre o cenário atual. O Laboratório Teuto salienta que todas as ações cabíveis para cumprimentos dos prazos das licitações já estão sendo realizadas e a previsão para retorno das nossas atividades produtivas com as liberações dos produtos cefalosporínicos estéreis é para o início de outubro do ano presente.

Reiterando protestos de estima e apreço, nos colocamos à disposição para quaisquer esclarecimentos que julgarem necessários.

Atenciosamente,

ANDRE LUIS
PICOLI:1374232084
0

Assinado de forma digital por
ANDRE LUIS PICOLI:1374232084
Dados: 2021.07.09 12:08:22 -03'00'

André Luís Picoli
Gerente de Garantia da Qualidade
CRF-GO nº 19.205

TEUTO

Ha 70 anos no coração do Brasil





ceftriaxona dissódica

Pó para solução injetável IM 500mg

Pó para solução injetável IM 1g

Pó para solução injetável IV 1g

**MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS
PROFISSIONAIS DE SAÚDE**



ceftriaxona dissódica

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

CEFALOSPORINA PARENTERAL DE AMPLO ESPECTRO E AÇÃO PROLONGADA

APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável IM 500mg

Embalagem contendo 01 frasco-ampola + 01 ampola de diluente com 2mL.

Pó para solução injetável IM 1g

Embalagem contendo 01 frasco-ampola + 01 ampola de diluente com 3,5mL.

Pó para solução injetável IV 1g

Embalagem contendo 50 frascos-ampola

USO INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 500mg contém:

ceftriaxona dissódica estéril (equivalente a 500mg de ceftriaxona).....597,112mg

Cada frasco-ampola de 1g contém:

ceftriaxona dissódica estéril (equivalente a 1g de ceftriaxona).....1,194224g

Cada mL da ampola de diluente de cloridrato de lidocaína 1% contém:

cloridrato de lidocaína monoidratada (equivalente a 10mg de cloridrato de lidocaína anidra)..... 10,66mg

Veículo q.s.p.....1mL

Excipiente: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

- 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}

A 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 tifoide 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 ao 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 2g em dose única tem eficácia semelhante ao uso da cefoxitina na dose de 2g, 3 vezes ao dia por 3 dias, associado a um menor custo de tratamento.³⁶

A 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 multipledose 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 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 penicilinases 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-tifoide), *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 ureidopenicilina, 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 = 8mg/L; moderadamente sensível 16 - 32mg/L; resistentes = 64mg/L.

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

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

A concentração plasmática máxima depois de dose intramuscular única de 1g é de cerca de 81mg/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. Isso significa que a biodisponibilidade da ceftriaxona após administração IM é de 100%.

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

plasmático médio dos níveis de ceftriaxona é metade do valor observado após administração intravenosa de uma dose equivalente.

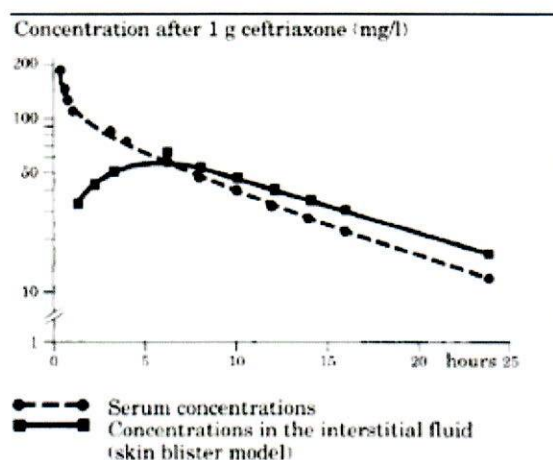
Distribuição

O volume de distribuição da ceftriaxona é de 7 a 12 litros. A ceftriaxona mostrou excelente penetração tissular e nos líquidos orgânicos após dose de 1 – 2g. 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-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 proteica

A ceftriaxona liga-se de modo reversível à albumina. A ligação com proteínas plasmáticas é aproximadamente 95% em concentrações plasmáticas menores que 100mg/L. Essa ligação é saturável e a porção ligada diminui com o aumento da concentração (até 85% em concentrações de 300mg/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 - 22mL/min. A depuração renal é 5 - 12mL/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

Crianças: 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.

Idosos: 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 ou hepática: em pacientes com insuficiência renal ou hepática, 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.

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade: Este medicamento 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 “Advertências e Precauções – Hipersensibilidade”).

Lidocaína: contraindicações à lidocaína devem ser excluídas antes da administração de injeções intramusculares de ceftriaxona, nas quais a solução de lidocaína deve ser utilizada como solvente. Favor consultar as contraindicações descritas na bula da lidocaína. Soluções de ceftriaxona que contém lidocaína nunca devem ser administradas por via intravenosa.

Neonatos prematuros: Este medicamento 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: Este medicamento é contraindicado a neonatos (≤ 28 dias) caso eles requeiram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV que contém 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 ceftriaxona (vide item “Reações Adversas”). No caso de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com ceftriaxona 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 ceftriaxona seja administrado em pacientes com histórico de hipersensibilidade a outros agentes betalactâmicos.

Anemia hemolítica: anemia hemolítica imune mediada foi observada em pacientes que receberam antibacterianos da classe das cefalosporinas, incluindo ceftriaxona. 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 ceftriaxona, 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 1g/dia. A probabilidade de surgimento desses precipitados, aparentemente, é maior em pacientes pediátricos. Os precipitados desaparecem após descontinuação do tratamento com ceftriaxona e são raramente sintomáticos. Em casos sintomáticos, o gerenciamento não cirúrgico conservador é recomendado e a descontinuação do tratamento com ceftriaxona 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, ceftriaxona 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 ceftriaxona. 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 ceftriaxona relacionado à precipitação biliar não pode ser descartado.

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

O diluente de ceftriaxona IM, composto de uma solução de lidocaína, nunca deve ser administrado na veia. Dessa forma, sempre utilize ceftriaxona IM somente por via intramuscular, nunca por via intravenosa.

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. A 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.

Como ceftriaxona 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 segurança e a eficácia de ceftriaxona 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. Este medicamento não é recomendado para neonatos, especialmente prematuros, que apresentem risco de desenvolver encefalopatia por causa da hiperbilirrubinemia (vide item "Contraindicações").

Insuficiência hepática e renal

Vide item "Posologia e Modo de Usar".

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Durante o tratamento com ceftriaxona, 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.

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

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.

A ceftriaxona não apresentou efeito similar ao provocado pelo dissulfiram após administração de álcool. A ceftriaxona não contém o radical N-metil-tetrazol, que está associado a uma possível intolerância ao álcool e a sangramentos observados com outras cefalosporinas.

A probenicida não tem influência sobre a eliminação da ceftriaxona.

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

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 este medicamento é misturado com soluções que contêm cálcio no mesmo acesso de administração IV. Este medicamento 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 “Posologia” e “Contraindicações”).

O uso concomitante de ceftriaxona 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 ceftriaxona (vide item “Reações adversas”).

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

ANTES DA RECONSTITUIÇÃO, CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 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 de levemente amarelada a 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 no refrigerador, entre 2 e 8°C, por até 24 horas ou manter a temperatura ambiente por até 6 horas.

Características físicas e organolépticas: Pó cristalino branco a levemente amarelado. Após reconstituição, solução levemente amarelada a âmbar.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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.

-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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos e crianças acima de 12 anos: a dose usual é de 1 – 2g de ceftriaxona em dose única diária (cada 24 horas).

Em casos graves ou em infecções causadas por patógenos moderadamente sensíveis, a dose pode ser elevada para 4g, uma vez ao dia.

Recém-nascidos (abaixo de 14 dias): dose única diária de 20 – 50mg/kg. Não ultrapassar 50mg/kg. A ceftriaxona é contraindicada a neonatos prematuros com idade pós-menstrual (idade gestacional + idade cronológica) de até 41 semanas (vide item “Contraindicações”). Este medicamento 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 “Contraindicações”).

Recém-nascidos, lactentes e crianças (15 dias até 12 anos): dose única diária de 20 – 80mg/kg. Para crianças de 50kg ou mais, deve ser utilizada a posologia de adultos. Doses intravenosas maiores ou iguais a 50mg/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.

Pacientes idosos: as doses para adultos não precisam ser alteradas para pacientes idosos, desde que o paciente não apresente insuficiência renal e hepática graves.

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 ceftriaxona 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 ceftriaxona 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 ceftriaxona e aminoglicosídeos, esses medicamentos devem ser administrados separadamente, nas doses recomendadas. A incompatibilidade química também foi observada na administração intravenosa da ansacrina, vancomicina e fluconazol com ceftriaxona.

Instruções posológicas especiais

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

Neisseria meningitides 4 dias

Haemophilus influenzae 6 dias

Streptococcus pneumoniae 7 dias

Borreliose de Lyme (doença de Lyme): a dose preconizada é de 50mg/kg até o total de 2g 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 250mg.

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

Insuficiência hepática e renal: não é necessário diminuir a dose de ceftriaxona em pacientes com insuficiência hepática desde que a função renal não esteja prejudicada. Somente nos casos de insuficiência renal pré-terminal (depuração de creatinina < 10mL/min), a dose deste medicamento não deve ser superior a 2g/dia.

Não é necessário diminuir a dose nos pacientes com insuficiência renal, desde que a função hepática não esteja prejudicada. A ceftriaxona não é removida por diálise peritoneal ou hemodiálise. Pacientes submetidos à diálise não necessitam de dose suplementar após o procedimento.

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 ceftriaxona.

Modo de usar

Administração intramuscular: dissolver ceftriaxona IM 500mg em 2mL e ceftriaxona IM 1g em 3,5mL 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 1g em um sítio de administração.

O diluente de ceftriaxona IM, composto de uma solução de lidocaína, nunca deve ser administrado por via intravenosa (vide item “Contraindicações”). Dessa forma, sempre utilize ceftriaxona IM somente por via intramuscular, nunca por via intravenosa.

Administração intravenosa: dissolver ceftriaxona IV 500mg em 5mL e ceftriaxona IV 1g em 10mL de água para injetáveis e então administrar por via intravenosa direta, durante 2 a 4 minutos.

Infusão contínua: a infusão deve ser administrada durante, no mínimo, 30 minutos. Para infusão intravenosa, 2g de ceftriaxona são dissolvidos em 40mL das seguintes soluções que não contenham cálcio: cloreto de sódio 0,9%, dextrose 5%, dextrose 10%, amino-hidroxi-etil 6% e água para injetáveis. A solução de ceftriaxona não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos ou com outras soluções que não as citadas acima, devido à possibilidade de incompatibilidade.

Incompatibilidades

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 formação de precipitado. A precipitação de ceftriaxona

cálcica também pode ocorrer quando este medicamento é misturado com soluções que contêm cálcio no mesmo equipo de administração IV. Este medicamento 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, 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, amsacrina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos.

O volume final do medicamento preparado segue abaixo:

ceftriaxona IV	Volume final
500mg	5,36mL
1g	10,72mL
ceftriaxona IM	
500mg	2,36mL
1g	4,22mL

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

Concentrações de ceftriaxona	Quantidade nominal de substância ativa	Dose Max. teórica de substância ativa por Kg*
500mg	614,4mg	8,8mg/Kg
1g	1228,8mg	17,5mg/Kg

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarreia, fezes amolecidas, aumento das enzimas hepáticas e erupção cutânea.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): infecção fúngica no trato genital, granulocitopenia, anemia, coagulopatia, cefaleia, tontura, náusea, vômito, prurido, flebite, reações no local da administração, febre e aumento da creatinina sérica.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): colite pseudomembranosa, broncoespasmo, urticária, hematúria, glicosúria, edema e calafrios.

Pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o período 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 20g 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 1mM (em excesso de concentrações obtidas in vivo, após administração de 2g de ceftriaxona em perfusão durante 30 minutos) foram usadas em combinação com concentrações de cálcio de até 12mM (48mg/dL). A recuperação de ceftriaxona do plasma foi reduzida com concentrações de cálcio de 6mM (24mg/dL) ou superior no plasma de adultos ou 4mM (16mg/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 80mg/kg/dia ou com dose total excedendo 10g) 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.

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.

Em caso 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.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0712

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



ceftriaxona dissódica IV - USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/02/2018	0138200/18-4	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	22/02/2018	0138200/18-4	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	22/02/2018	Versão inicial	VPS	<ul style="list-style-type: none"> - 500 mg IM po sol inj ct fa vd trans + dil x 2 ml - 500 mg IM po sol inj ct 50 fa vd trans + 50 dil x 2 ml - 1g IM po sol inj ct fa vd trans + dil x 3,5 ml - 1g IM po sol inj ct 50 fa vd trans + 50 dil x 3,5 ml - 500mg IV po sol inj ct fa vd trans + dil x 5 ml - 500mg IV po sol inj ct 50 fa vd trans + 50 dil x 5 ml - 500mg IV po sol inj ct fa vd trans - 500mg IV po sol inj ct 25 fa vd trans - 500mg IV po sol inj ct 50 fa vd trans - 500mg IV po sol inj ct 100 fa vd trans - 1g IV po sol inj ct fa vd trans + dil x 10 ml - 1g IV po sol inj ct 50 fa vd trans + 50 dil x 10 ml - 1g IV po sol inj ct fa vd trans - 1g IV po sol inj ct 25 fa vd trans

									- 1g IV po sol inj ct 50 fa vd trans - 1g IV po sol inj ct 100 fa vd trans
18/06/2018	0484674/18-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/06/2018	0484674/18-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/06/2018	Apresentações Composição	VPS	- 500mg – IM pó para sol. Inj + amp. dil. 2mL - 1g - IM pó para sol. Inj + amp. dil. 3,5mL - 1g IV po sol inj ct 50 fa vd trans
18/09/2020	3184988/20-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/09/2020	3184988/20-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/09/2020	N/A	VPS	- 500mg – IM pó para sol. Inj + amp. dil. 2mL - 1g - IM pó para sol. Inj + amp. dil. 3,5mL - 1g IV po sol inj ct 50 fa vd trans
20/01/2021	A ser preenchido após protocolo	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	20/01/2021	A ser preenchido após protocolo	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	20/01/2021	3.Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9.Reações Adversas	VPS	- 500mg – IM pó para sol. Inj + amp. dil. 2mL - 1g - IM pó para sol. Inj + amp. dil. 3,5mL - 1g IV po sol inj ct 50 fa vd trans



PROCURAÇÃO

PONTAMED FARMACÊUTICA LTDA, empresa brasileira, comercial, estabelecida na Rua Padre Arnaldo Janssen, 1.452 - Ponta Grossa - Pr, CNPJ Nº 02.816.696/0001-54, Inscrição Estadual Nº 901.80579-29, com o ramo de distribuição de medicamento e produtos hospitalares, representada neste ato pelo seu sócio gerente infra-assinado, Sr. **FERNANDO PARUCKER DA SILVA**, inscrito no CPF sob o n. 248.710.109-10 e RG n. 188.527

OUTORGADO:

RAFAEL RIZENTAL RAICOSKI, brasileiro, casado, vendedor, inscrito no RG 5.050.281-3 PR e CPF 021.619.019-31, residente à Rua Emilio de Menezes, 1.100 - Apartamento 21 - Vila Estrela - Ponta Grossa - PR.

PODERES:

Exclusivamente para fim único de representar a outorgante nas licitações em suas várias modalidades: concorrências, tomadas de preços, registro de preços, convites e demais formas de licitação, inclusive oferecer lances verbais previstos na modalidade de pregão presencial, excetuando-se a modalidade pregão eletrônico; junto às repartições públicas, municípios, estaduais, federais e autarquias, constantes do seu território de vendas, podendo para tanto, assinar todos os documentos que se fizerem necessários e praticar todos os atos e formalidades legais ao bom, fiel e cabal desempenho do presente mandato. Podendo também, substabelecer e credenciar representante para os respectivos poderes, que terá validade até **30.12.2021 (Trinta de Dezembro de 2.021)**.

Ponta Grossa, 18 de dezembro 2020

2º TABELIONATO

PONTAMED FARMACÊUTICA LTDA.

Fernando Parucker da Silva

CPF: 248.710.109-10

RG: 2R.188527/SC

Pontamed Farmacêutica Ltda - Rua Padre Arnaldo Janssen nº 1.452 - Cará
Ponta Grossa - Paraná - CEP 84.032-300 - Fone 42-2101-5151
CNPJ 02.816.696/0001-54 - Inscrição Estadual 901.80579-29
Email pontamed@pontamed.com.br

2º Tabelionato de Notas - Titular: Dr. Glaucio Mottl Correia
Rua XV de Novembro, 300 - Ponta Grossa - Paraná - Fone: (42) 3223-8058 - e-mail: zlabpp@gmail.com

01898345VAA00000000052205

Reconheço por SEMELHANÇA sem valor a(s) firma(s) de
FERNANDO PARUCKER DA SILVA do que dou fé. Em test^o da
verdade.



Adrielle Costa Pinto
Escrevente Juramentada

Ponta Grossa, 18 de dezembro de 2020

Adrielle Costa Pinto - Escrevente Juramentada