Cetafor® 500 mg IV
POWDER AND SOLVENT FOR INJECTABLE SOLUTION
Sterile Non-pyrogen

1. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION AND PHARMACEUTICAL FORM
Each vial **Cetafor®** 0.5 g IV contains 0.596 g ceftriaxone disodium 3,5 H_2O equivalent to 0.5 g ceftriaxone as a sterile dry powder. Each ampoule contains 5 ml water for injection as solvent. Sterile, non-pyrogen.

Other pharmaceutical forms: **Cetafor®** 1000mg IV, **Cetafor®** 1000 mg IM.

2. CLINICAL PARTICULARS
2.1 Therapeutic indications: **Cetafor®** (Ceftriaxone) is indicated for the treatment of the following infections caused by susceptible micro-organisms.
Lower respiratory tract infections caused by S*treptococcus pneumoniae, Streptococcus* species, *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Klebsiella* species (including *Klebsiella pneumoniae*), *Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis* or *Serratia marcescens.* **Skin and skin structure infections** caused by *S. aureus, S. epidermidis*, *Streptococcus* species, *Enterobacter cloacae, Klebsiella* species (including *K. pneumoniae*), *P. mirabilis, Pseudomonas aeruginosa*. **Urinary tract infections** (complicated and uncomplicated) caused by *E. coli, P. mirabilis, P. vulgaris, P. morganii* or *Klebsiella* species (including *K. pneumoniae*). **Uncomplicated gonorrhoe**a (cervical/urethral and rectal) caused by *Neisseria gonorrhoeae*, including both penicillinase- and non penicillinase-producing strains. **Pelvic inflammatory disease** caused by *N. gonorrhoeae.* **Bacterial septicaemia** caused by *S. aureus, S. pneumoniae, E. coli, H. influenzae* or *Klebsiella* species (including *K. pneumoniae*). **Bone and joint infections** caused by *S. aureus*, *S. pneumoniae, Streptococcus* species, *E. coli, P. mirabilis, K. pneumoniae* or *Enterobacter* species. **Intra-abdominal infections** caused by *E. coli, K. pneumoniae.* **Meningitis** caused by *H. influenzae, N. meningitidis* or *S. pneumoniae, S. epidermidis* and *E. coli.*

2.2 Posology and method of administration: For non-CNS infections, in adults a single dose given once daily is preferred, usually 1 g q24h. For CNS infections (e.g., meningitis, brain abscess), maximal doses are used, 2 g q12h in adults. In children with meningitis or severe infection, q12h regimen is used. **Adults**: **Cetafor®** 0.5 g IV injectable vial should be administered as an intravenous injection. Standard therapeutic dosage: 1 – 2 g once daily. The total daily dosage should not exceed 4 grams. **Children**: In meningitis, a loading dose of 75 mg/kg and then 100 mg/kg (not to exceed 4 g/day) divided q12h. In other infections, 50 – 75 mg/kg/day (not to exceed 2 g) divided q12h or once-daily doses. For the treatment of uncomplicated gonococcal infections, a single intramuscular dose of 250 mg is recommended. For pre-operative use (surgical prophylaxis), a single dose of 1 g administered intramuscularly 30 to 120 minutes before surgery is recommended. When treating infections caused by Group A beta haemolytic streptococci (*S. pyogenes*), therapy should be continued for at least 10 days.

2.3 Preparation of solutions for: Intravenous injection: 0.5 g IV **Cetafor®** should be dissolved in 5 ml of water for injections. The injection should be administered over 2-4 minutes. **Intravenous infusion**: concentrations between 10 mg/ml and 40 mg/ml are recommended. 0.5 g IV **Cetafor®** should be dissolved in one of the following solutions: 0.9 % sodium chloride; 5 % dextrose; 10 % dextrose; 5 % dextrose + 0.9 % sodium chloride; 5 % dextrose + 0.45 % sodium chloride.
All these solutions should be administered immediately after reconstitution.

2.4 Contra-indications: **Cetafor®** is contra-indicated in patients with a known allergy to the cephalosporin class of antibiotics. Ceftriaxone is not advised in neonates since it binds to serum proteins and may displace bilirubin. Cefotaxime is preferred in neonates.

2.5 Special warnings and precautions for use: Before therapy with **Cetafor®** is begun, careful inquiry should be made to determine whether the patient has had previous hypersensitivity reactions to cephalosporins, penicillins or other drugs. Unless special skin tests can be performed, cephalosporins should be avoided in patients with a history of an immediate severe reaction, such as anaphylaxis or angioedema, to a penicillin (or cephalosporin). Serious acute hypersensitivity reactions may require the use of subcutaneous adrenaline (epinephrine) and other emergency measures. Pseudomembranous colitis has been reported with nearly all wide-spectrum antibacterial agents, including cephalosporins. It is therefore important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea subsequent to administration of antibacterial agents. Mild cases of pseudomembranous colitis usually respond to drug discontinuation alone. In moderate to severe cases, the ceftriaxone therapy should be stopped and appropriate treatment with an antibacterial drug such as oral vancomycin started. **Cetafor®** should be prescribed with caution in individuals with a history of gastro-intestinal disease, especially colitis. Regular blood counts should be carried out during long-term treatment. Ceftriaxone has dual hepatic (40%) and renal (60%) excretion. In renal failure, the rate of hepatic excretion increases, so dose adjustments are usually not necessary. If hepatic and renal failure are both present, the half-life of ceftriaxone is prolonged and serum levels should be monitored. When this happens, **Cetafor®** dosage should not exceed 2 g daily without close monitoring of serum concentrations. Ceftriaxone showed no potential for mutagenic activity.

2.6 Interactions with other medicinal products: Solutions containing **Cetafor®** should not be mixed with or added to solutions containing other antibacterial agents, and should be administered separately.

2.7 Pregnancy and lactation: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Therefore, Ceftriaxone should be used during pregnancy only if clearly needed. Ceftriaxone is excreted into breast milk in low concentrations. Caution should be exercised when **Cetafor®** is administered to nursing women.

2.8 Undesirable effects: **Cetafor®** is generally well tolerated. The most common side effects are inflammation, pain or hardness, experienced at the site of intramuscular and intravenous injection immediately after administration; systemic adverse reactions include diarrhoea, nausea, vomiting, pruritus, rash, eosinophilia, leucopenia, and thrombocytosis. Other rarely observed adverse reactions include headache, dizziness, transient elevations in liver function tests, increase in serum creatinine and mycosis of the genital tract. These side effects usually disappear after discontinuing drug therapy. IN CASE OF AN UNEXPECTED SIDE EFFECT, CONSULT YOUR PHYSICIAN.

3. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
3.1 Pharmacodynamic properties: Ceftriaxone is a semi-synthetic, third generation cephalosporin with broad spectrum activity and a long half-life, allowing for q24h dosing in non-central nervous system (CNS) infections. The bactericidal activity of ceftriaxone results from inhibition of cell wall synthesis. Ceftriaxone has a high degree of stability in the presence of the beta-lactamases, cephalosporinases and both penicillinases of gram negative and gram-positive bacteria. Ceftriaxone is usually active against the micro-organisms in vitro and and against the micro-organisms in the therapeutic indications. It is also active against *Serratia marcescens, Chlamydia species, Acinetobacter species, Citrobacter species, Salmonella species, Shigella species* (many strains of these organisms that are multiple resistant to other antibiotics such as penicillins, cephalosporins and aminoglycosides, are susceptible to ceftriaxone; many strains of Pseudomonas aeruginosa are susceptible to ceftriaxone), against Group A beta haemolytic streptococci (*S. pyogenes*), Group B streptococci (*S. agalactiae*), and against *Bacteroides species, Clostridium species*; most strains of Clostridium difficile are resistant.

3.2 Pharmacokinetics properties: Ceftriaxone is completely absorbed following IM administration with mean maximum plasma concentrations occurring between 2 and 3 hours post dosing. Multiple IV or IM doses ranging from 0.5 to 2 g at 12 to 24 hour intervals resulted in 15% to 36% accumulation of ceftriaxone above single dose values. Ceftriaxone is detected in the urine at high concentrations: 33% to 67% of a ceftriaxone dose is excreted in the urine as unchanged drug and the remainder in the bile. It is ultimately found in the faeces as microbiologically inactive compounds. After a 1 g IV dose, average concentrations of ceftriaxone, determined from 1 to 3 hours after dosing, are 581 mcg/ml in the gall bladder, 788 mcg/ml in the common duct bile, and 62.1 mcg/ml in the plasma. When ceftriaxone was administered to healthy adult subjects in a dosage of 0.15-3.0 g, the elimination half-life ranged from 5.8 to 8.7 hours, and the apparent volume of distribution was found to be between 5.78 l and 13.5 l. Plasma clearance is 0.58 to 1.45 l/hour and renal clearance is 0.32 to 0.73 l/hour. Ceftriaxone binds reversibly to human plasma proteins. The binding falls from 95% at plasma concentrations of <25 mcg/ml to 85% at 300 mcg/ml. Ceftriaxone penetrates the inflamed meninges of infants and children. Following IV administration of a 50 mg/kg or 75 mg/kg dose of ceftriaxone to paediatric patients, the maximum peak serum concentrations were 216 and 275 mcg/ml respectively, and CSF concentrations (when meninges are inflamed) were 5.6 and 6.4 mcg/ml respectively. When used in dosages of up to 2g per day, the pharmacokinetics of ceftriaxone in elderly subjects and patients with hepatic dysfunction and renal failure are not very different than they are in healthy subjects. Ceftriaxone is not removed to any significant extent from the plasma by haemodialysis. In 6 out of 26 patients, the elimination rate of ceftriaxone is markedly lower. Dosage adjustments are necessary in dialysis patients and patients with hepatic dysfunction and renal failure. Therefore, the plasma concentrations of ceftriaxone should be monitored in these patients.

4. PHARMACEUTICAL PARTICULARS
4.1 Shelf life: 3 years.
4.2 Special precautions for storage: Cetafor® sterile powder should be stored below 30°C, in the original package, protected from light. After reconstitution, protection from light is not necessary. The colour of the solution ranges from light yellow to amber, depending on the length of storage, concentration and the diluent used. As a rule, solutions should be used immediately after reconstitution. A solution of **Cetafor®** maintains satisfactory potency for 24 hours at room temperature (at or below 30°C), and for 72 hours when refrigerated (4°C). Keep out of reach and sight of children and in its original package. Do not use if the expiry date printed on the pack (Exp.) has passed.
4.3 Legal categories: By prescription only.

Cetafor® 500 mg IV
POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE
Stérile Apyrogène

1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ET PRESENTATION PHARMACEUTIQUE
Chaque flacon **Cetafor®** 0,5 g IV contient 0.596 g de la ceftriaxone disodique 3,5 H_2O équivalant à 0,5 g de ceftriaxone sous forme de poudre sèche stérile. Chaque ampoule contient 5 ml d'eau pour injection comme solvant. Stérile, apyrogène.

Autres formes pharmaceutiques: **Cetafor®** 1000 mg IV, **Cetafor®** 1000 mg IM.

2. DONNÉES CLINIQUES
2.1 Indications thérapeutiques: **Cetafor®** (Ceftriaxone) est indiqué pour le traitement des infections suivantes, causées par des microorganismes sensibles.
Infections du tractus respiratoire inférieur causées par *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* species, *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Klebsiella* species (y compris *K.pneumoniae*), *Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis* ou *Serratia marcescens.* **Infections cutanées et des structures cutanées** causées par *S. aureus, S. epidermidis, Streptococcus* species, *Enterobacter cloacae, Klebsiella* species (y compris *K. pneumoniae*), *P. mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.* **Infections du tractus urinaire** (compliquées et non compliquées) causées par *E. coli, P. mirabilis*, *P. vulgaris, P. morganii* ou *Klebsiella* species (y compris *K. pneumoniae*). **Gonorrhée non compliquée** (cervicale/urétrale et rectale) causée par *Neisseria gonorrhoeae*, y compris les souches produisant ou non de la pénicillinase. **Maladie inflammatoire pelvienne** causée par *N. gonorrhoeae*. **Septicémie bactérienne** causée par *S. aureus, S. pneumoniae*, *E. coli, H. influenzae* ou *Klebsiella* species (y compris *K. pneumoniae*). **Infections osseuses et articulaires** causées par *S. aureus, S. pneumoniae, Streptococcus* species, *E. coli, Proteus mirabilis, K. pneumoniae* ou *Enterobacter* species. **Infections intra-abdominales** causée par *E. coli, K. pneumoniae.* **La méningite** causée par *H. influenzae, N. meningitidis* ou *S. pneumoniae, S. epidermidis* et *E. coli.*

2.2 Posologie et mode d'administration: Chez l'adulte, en cas d'infections n'atteignant pas le SNC, on préfère une dose unique administrée une fois par jour, habituellement 1g toutes les 24h. En cas d'infections du SNC (ex: méningite, abcès cérébral), on utilise les doses maximales, à savoir 2g toutes les 12h chez l'adulte. Chez les enfants atteints de méningite ou d'une infection sévère, on applique un schéma d'administration toutes les 12 heures. **Adultes**: **Cetafor®** 0,5 g IV flacon injectable doit être administré sous forme d'une injection intraveineuse. La dose thérapeutique standard est de 1 – 2 g une fois par jour. La dose journalière totale ne doit pas dépasser 4 grammes. **Enfants**: En cas de méningite, une dose de charge de 75 mg/kg suivie de 100 mg/kg (ne pas dépasser 4 g/jour) à répartir toutes les 12 heures. En cas d'autres infections, 50 – 75 mg/kg/jour (ne pas dépasser 2 g) répartie toutes les 12h ou en une seule dose journalière. Pour le traitement d'infections gonococciques non compliquées, une dose intramusculaire unique de 250 mg est recommandée. En cas d'utilisation préopératoire (prophylaxie chirurgicale), une dose unique de 1 g administrée par voie intramusculaire 30 à 120 minutes avant la chirurgie est recommandée. Lors du traitement d'infections causées par des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A (S. pyogenes), le traitement doit être poursuivi pendant au moins 10 jours.

2.3 Préparation des solutions pour: Injection intraveineuse: **Cetafor®** 0,5 g doit être dissous dans 5 ml d'eau pour injection. L'injection doit être administrée sur 2-4 minutes. **Perfusion intraveineuse**: Des concentrations comprises entre 10 mg/ml et 40 mg/ml sont recommandées. **Cetafor®** 0,5 g IV doit être dissous dans une des solutions suivantes: chlorure de sodium 0,9 %; glucose 5 %; glucose 10 %; glucose 5 %+chlorure de sodium 0,9 %; glucose 5 % + chlorure de sodium 0,45 %. Toutes ces solutions doivent être administrées immédiatement après leur reconstitution.

2.4 Contre-indications: **Cetafor®** est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une allergie connue aux antibiotiques de la classe des céphalosporines. La ceftriaxone n'est pas recommandée chez les nouveau-nés car elle se lie aux protéines sériques et peut déplacer la bilirubine. Le cefotaxime est le traitement préférentiel chez les nouveau-nés.

2.5 Mises en garde et précautions d'emploie: Avant d'entreprendre le traitement avec **Cetafor®**, il convient de déterminer de manière minutieuse si le patient a préalablement présenté des réactions d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. À moins que des tests cutanés spéciaux ne puissent être réalisés, il convient d'éviter les céphalosporines chez les patients présentant des antécédents d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sévère, telle que l'anaphylaxie ou l'angioedème, à une pénicilline (ou une céphalosporine). Les réactions sévères d'hypersensibilité aiguë peuvent nécessiter l'utilisation d'adrénaline (épinéphrine) sous-cutanée ainsi que d'autres mesures d'urgence. Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec la quasi totalité des agents antibactériens à large spectre, y compris les céphalosporines. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à l'administration d'agents antibactériens. Les cas légers de colite pseudomembraneuse répondent habituellement à l'arrêt du médicament seul. Dans les cas modérés à sévères, le traitement à la ceftriaxone doit être arrêté et un traitement approprié à base d'un médicament antibactérien tel que la vancomycine doit être instauré par voie orale. **Cetafor®** doit être prescrit avec prudence chez les personnes présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier une colite. Des numérations sanguines régulières doivent être effectuées en cas de traitement à long terme. La ceftriaxone est excrétée par deux voies, à savoir hépatique (40%) et rénale (60%). En cas d'insuffisance rénale, le taux d'excrétion hépatique augmente de sorte qu'aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire. En cas d'insuffisance à la fois rénale et hépatique, la demi-vie de la ceftriaxone est augmentée et les taux sériques doivent être contrôlés. Dans ce cas, la posologie de **Cetafor®** ne doit pas dépasser 2 g par jour sans un contrôle minutieux des concentrations sériques. La ceftriaxone n'a montré aucun potentiel mutagène.

2.6 Interactions avec d'autres médicaments: Les solutions contenant **Cetafor®** ne doivent pas être mélangées ou associées à des solutions contenant d'autres agents antibactériens et doivent être administrées séparément.
2.7 Grossesse et allaitement: Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. C'est pourquoi la ceftriaxone ne doit être utilisée en cas de grossesse que si elle est indispensable. La ceftriaxone est excrétée dans le lait maternel en faibles concentrations. Il convient d'être prudent lors de l'administration de **Cetafor®** à des femmes allaitantes.

2.8 Effets indésirables: **Cetafor®** est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents comprennent une inflammation, une douleur ou une induration au niveau du site d'injection intramusculaire et intraveineuse, immédiatement après l'administration; les effets indésirables systémiques comprennent, de la diarrhée, des nausées, des vomissements, un prurit, une éruption cutanée, une éosinophilie, une leucopénie et une thrombocytose. D'autres effets indésirables rarement observés comprennent des céphalées, des vertiges, des augmentations passagères des tests fonctionnels hépatiques, une augmentation de la créatinine sérique et une mycose du tractus génital. Ces effets indésirables disparaissent habituellement après l'arrêt du traitement médicamenteux. SI VOUS MANIFESTEZ UN EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU, VEUILLEZ CONSULTER VOTRE MÉDECIN.

3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
3.1 Propriétés pharmacodynamiques: La ceftriaxone est une céphalosporine de la troisième génération, semi-synthétique, possédant une activité à large spectre et une longue demi-vie, permettant une administration toutes les 24 heures en cas d'infections n'atteignant pas le système nerveux central (SNC). L'activité bactéricide de la ceftriaxone résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. La ceftriaxone possède un degré de stabilité élevé en présence des bêta-lactamases, des céphalosporinases et des pénicillinases des bactéries gram négatifs et gram positifs. La ceftriaxone est habituellement active contre les microorganismes in vitro et contre les microorganismes lors d'infections cliniques dans les indications thérapeutiques. Elle est aussi active contre *Serratia marcescens, Chlamydia species, Acinetobacter species, Citrobacter species, Salmonella species, Shigella species* (de nombreuses souches des organismes énumérés ci-dessus qui sont multirésistantes à d'autres antibiotiques tels que les pénicillines, les céphalosporines et les aminoglycosides, sont sensibles à la ceftriaxone; de nombreuses souches de Pseudomonas aeruginosa sont sensibles à la ceftriaxone), contre les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A (*S. pyogenes*), les streptocoques du groupe B (*S. agalactiae*), et contre *Bacteroides species, Clostridium species*; la plupart des souches de Clostridium difficile sont résistantes.

3.2 Propriétés pharmacocinétiques: Après une administration IM, la ceftriaxone est entièrement absorbée et atteint des concentrations plasmatiques maximales moyennes, dans un délai de 2 à 3 heures suivant son administration. Des administrations multiples, IV ou IM, de doses comprises entre 0,5 et 2 g à intervalles de 12 à 24 heures ont entraîné une accumulation de ceftriaxone de 15% à 36%, supérieure aux valeurs d'une dose unique. La ceftriaxone est détectée à des concentrations élevées dans l'urine: 33% à 67% de la dose de ceftriaxone est excrétée dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans la bile. On la retrouve finalement dans les selles sous forme de composés microbiologiquement inactifs. Après l'administration IV d'une dose de 1 g, les concentrations moyennes de ceftriaxone, déterminées dans un délai de 1 à 3 heures suivant l'administration, sont de 581 mcg/ml dans la vésicule biliaire, de 788 mcg/ml dans le canal cholédoque et de 62,1 mcg/ml dans le plasma. Lorsque la ceftriaxone a été administrée à des sujets adultes sains à une dose de 0,15 – 3,0g, la demi-vie d'élimination était comprise entre 5,8 et 8,7 heures et le volume apparent de distribution était compris entre 5,78 l et 13,5 l. La clairance plasmatique est comprise entre 0,58 et 1,45 l/heure et la clairance rénale est comprise entre 0,32 et 0,73 l/heure. La ceftriaxone se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques humaines. Cette liaison passe de 95% lors de concentrations plasmatiques <25 mcg/ml, à 85% lors de concentrations de 300 mcg/ml. La ceftriaxone pénètre dans les méninges enflammées des nourrissons et des enfants. Suite à l'administration IV d'une dose de 50 mg/kg ou de 75 mg/kg de ceftriaxone à des patients pédiatriques, les pics de concentration sérique maximums étaient respectivement de 216 et de 275 mcg/ml et les concentrations dans le LCR (en cas d'inflammation des méninges) étaient respectivement de 5,6 et de 6,4 mcg/ml. Lorsqu'elle est utilisée à des doses allant jusqu'à 2 g par jour, la pharmacocinétique de la ceftriaxone chez les sujets âgés et chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale, n'est pas très différente de celle retrouvée chez les sujets sains. La ceftriaxone n'est pas éliminée du plasma de manière significative par hémodialyse. Chez 6 patients sur 26, le taux d'élimination de la ceftriaxone est nettement plus faible. Des adaptations posologiques sont nécessaires chez les patients dialysés et chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique et rénale. C'est pourquoi les concentrations plasmatiques de ceftriaxone doivent être contrôlées chez ces patients.

4. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES
4.1 Durée de conservation: 3 ans.
4.2 Précautions particulières de conservation: La poudre stérile **Cetafor®** doit être conservée à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Une fois la solution reconstituée, il n'est plus nécessaire de la protéger de la lumière. La couleur de la solution varie du jaune clair à une couleur ambrée en fonction de la durée de conservation, de la concentration et du diluant utilisé. En règle générale, les solutions doivent être utilisées immédiatement après leur reconstitution. Une solution de **Cetafor®** conserve un effet satisfaisant pendant 24 heures à température ambiante (égale ou inférieure à 30°C) et pendant 72 heures si elle est réfrigérée (4°C). Tenir hors de la portée et de la vue des enfants dans son emballage d'origine. N'utilisez pas si la date de péremption imprimée sur l'emballage (Exp.) est dépassée.
Catégories légales: Sur prescription médicale uniquement.

Cetafor® 500 mg IV
PÓ E SOLVENTE PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL
Estéril não pirógeno

1. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA E FORMA FARMACÊUTICA
Cada ampola de **Cetafor®** 0,5 g IV contém 0.596 g de Ceftriaxona disódica 3,5 H_2O equivalente a 0.5 g de Ceftriaxona como pó estéril. Cada ampola contém 5 ml de água para injetáveis. Estéril, não pirógeno.

Outras formas farmacêuticas: **Cetafor®** 1000 mg IV, **Cetafor®** 1000 mg IM.

2. PROPRIEDADES CLÍNICAS
2.1 Indicações terapêuticas: O **Cetafor®** (ceftriaxona) está indicado para o tratamento das seguintes infecções causadas por micro-organismos sensíveis.
Infecções das vias respiratórias inferiores causadas por *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* species, *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Klebsiella* species (incluindo *K. pneumoniae*), *Escherichia coli, Enterobacter* aerogenes, *Proteus mirabilis* ou *Serratia marcescens*. **Infecções da pele e estruturas dérmicas** causadas por *S. aureus, S. epidermidis, Streptococcus* species, *Enterobacter cloacae, Klebsiella* species (incluindo *K. pneumoniae*), *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. **Infecções das vias urinárias** (com e sem complicações) causadas por *E. coli, P. mirabilis, P. vulgaris, P. morganii* ou *Klebsiella* species (incluindo *K. pneumoniae*). **Gonorreia sem complicações** (cervical/uretral e rectal) causadas por *Neisseria gonorrhoea*e, incluindo estirpes produtoras de penicilinase e não penicilinase. **Doenças inflamatórias pélvicas** causadas por *N. gonorrhoeae*. **Septicemia bacteriana** causada por *S. aureus*, *S. pneumoniae, E. coli, H. influenzae* ou *Klebsiella* species (incluindo *K. pneumoniae*). **Infecções ósseas e das articulações** causadas por *S. aureus, S. pneumoniae, Streptococcus* species, *E. coli*, *Proteus mirabilis, K. pneumoniae* ou *Enterobacter* species. **Infecções intra-abdominais** causadas por *E. coli* e *K. pneumoniae*. **Meningite** causada por *H. influenzae, Neisseria meningitidis* ou *S. pneumoniae*, *S. epidermidi*s e *E. coli*.

2.2 Posologia e método de administração: No caso de infecções exteriores ao SNC, em adultos, é recomendada uma dose única administrada uma vez por dia, normalmente de 1g a cada 24h. Nas infecções do SNC (por ex., meningite e abcesso cerebral), são usadas as doses máximas, 2g a cada 12h nos adultos. Nas crianças com meningite ou infecção grave, é usado o regime de 12h. **Adultos**: O **Cetafor®** frasco de injectável IV de 0,5 g deve ser administrado como uma injecção intravenosa. Posologia terapêutica padrão: 1 a 2 g uma vez ao dia. A dose diária total não deve exceder 4 gramas. **Crianças**: Na meningite, administrar uma dose de ataque de 75 mg/kg e depois 100 mg/kg (não exceder 4 g/dia) a cada 12h. Noutras infecções, 50 a 75 mg/kg/dia (não exceder 2 g) a cada 12h ou em doses uma vez ao dia. No tratamento de infecções gonocócicas não complicadas é recomendada uma dose única intramuscular de 250 mg. No uso pré-operatório (profilaxia cirúrgica), é recomendada uma dose única de 1 g administrada intramuscularmente 30 a 120 minutos antes da cirurgia. No tratamento de infecções causadas por estreptococos beta-hemolíticos do Grupo A (*S. pyogenes*), a terapia deve manter-se durante pelo menos 10 dias.

2.3 Preparação de soluções para: Injecção intravenosa: O **Cetafor®** 0,5 g IV deve ser dissolvido em 5 ml de água para injecções. A injecção deve ser administrada num espaço de tempo de 2 a 4 minutos. **Perfusão intravenosa**: são aconselhadas concentrações entre 10 mg/ml e 40 mg/ml. O **Cetafor®** 0,5 g IV deve ser dissolvido numa das seguintes soluções: 0,9% de cloreto de sódio; 5% de dextrose; 10% de dextrose; 5% de dextrose + 0,9% de cloreto de sódio; 5% de dextrose + 0,45% de cloreto de sódio. Deve ser administrado imediatamente após a reconstituição.

2.4 Contra-indicações: O **Cetafor®** está contra-indicado em doentes com alergia conhecida aos antibióticos da classe das cefalosporinas. A ceftriaxona não é aconselhada nos recém-nascidos, uma vez que se liga às proteínas séricas e pode alterar o nível de bilirrubina. Nos recém-nascidos, é preferida a cefotaxima.

2.5 Advertências especiais e precauções no uso: Antes de se iniciar a terapia com **Cetafor®**, deverá investigar cuidadosamente se o doente teve reacções de hipersensibilidade prévias a cefalosporinas, penicilinas ou outros fármacos. Salvo se puderem ser realizados testes dérmicos especiais, as cefalosporinas devem ser evitadas em doentes com história de reacção imediata grave, tal como anafilaxia ou angioedema, à penicilina (ou cefalosporina). As reacções de hipersensibilidade aguda graves podem exigir o uso de adrenalina subcutânea (epinefrina) e outras medidas de emergência. A colite pseudomembranosa foi relatada em relação a praticamente todos os antibióticos de largo espectro, incluindo as cefalosporinas. Por isso, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentam diarreia subsequente à administração de antibióticos. Os casos ligeiros de colite pseudomembranosa normalmente revertem com a simples interrupção da administração do fármaco. Nos casos moderados a graves, a terapia com ceftriaxona deve ser suspensa e deve ser iniciado um tratamento adequado com um antibiótico como a vancomicina oral. O **Cetafor®** deve ser receitado com cautela a pessoas com história de doença gastrointestinal, em especial de colite. Devem ser efectuados hemogramas regulares durante o tratamento de longa duração. A ceftriaxona tem excreção dupla hepática (40%) e renal (60%). Em caso de insuficiência renal, a taxa de excreção hepática aumenta, pelo que, normalmente, não são necessários ajustamentos da dosagem. Se houver insuficiência hepática e renal, a semivida da ceftriaxona é prolongada e os níveis séricos devem ser controlados. Nestes casos, a posologia de **Cetafor®** não deve exceder os 2 g diários, se não houver um controlo cuidadoso das concentrações séricas. A ceftriaxona não evidenciou qualquer potencial de actividade mutagénica.

2.6 Interacções com outros medicamentos: As soluções que contêm **Cetafor®** não devem ser misturadas ou adicionadas a soluções contendo outros antibióticos, e devem ser administradas separadamente.

2.7 Gravidez e aleitamento: Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Portanto, a ceftriaxona só deve ser usada durante a gravidez se for manifestamente necessária. A ceftriaxona é excretada no leite materno em pequenas concentrações. A administração de **Cetafor®** a lactantes deve ser feita com especial cuidado.

2.8 Efeitos secundários: O **Cetafor®** é geralmente bem tolerado. Os efeitos secundários mais comuns são inflamação, dor ou rigidez no local da injecção intramuscular e intravenosa, imediatamente após administração; as reacções adversas sistémicas incluem diarreia, náuseas, vómitos, prurido, exantema, eosinofilia, leucopenia e trombocitose. Outras reacções adversas raramente observadas incluem cefaleia, tonturas, elevações transitórias nos testes de função hepática, aumento da creatinina sérica e micose do trato genital. Estes efeitos secundários normalmente desaparecem após a suspensão do tratamento. NA EVENTUALIDADE DE UMA REACÇÃO ADVERSA INESPERADA, CONSULTE O SEU MÉDICO.

3. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
3.1 Propriedades farmacodinâmicas: A ceftriaxona é uma cefalosporina semi-sintética de terceira geração, com actividade de largo espectro e uma longa semivida, que permite posologias de 24h no caso de infecções exteriores ao sistema nervoso central (SNC). A actividade bactericida da ceftriaxona resulta da inibição da síntese da parede celular. A ceftriaxona tem um grau elevado de estabilidade na presença das bactérias beta-lactamases, cefalosporinases e das bactérias penicilinases tanto gram negativas como gram-positivas. A ceftriaxona actua normalmente contra os seguintes microrganismos em infecções in vitro e clínicas. Também é activo contra *Serratia marcescens, Chlamydia species, Acinetobacter species, Citrobacter species, Salmonella species* e *Shigella species* (muitas estirpes dos organismos acima referidos que são multiplamente resistentes a outros antibióticos, tais como penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosidos, são sensíveis à ceftriaxona. Muitas estirpes da Pseudomonas aeruginosa são sensíveis à ceftriaxona), contra beta haemolytic streptococci do Grupo A (*S. pyogenes*), Grupo B streptococci (*S. agalactiae*) e contra estirpes de Bacteroides, estirpes de Clostridium; a maior parte das estirpes de Clostridium difficile são resistentes.

3.2 Propriedades farmacocinéticas: A ceftriaxona é completamente absorvida após administração IM, ocorrendo as concentrações plasmáticas médias máximas entre 2 e 3 horas após a administração. As doses múltiplas IV ou IM variando de 0,5 a 2 g, e de intervalos de 12 a 24 horas, deram origem a uma acumulação de ceftriaxona 15% a 36% acima dos valores da dose única. A ceftriaxona foi detectada na urina em concentrações elevadas: 33% a 67% da dose de ceftriaxona é excretada na urina como fármaco inalterado e o restante na bílis. É, finalmente, encontrada nas fezes sob a forma de compostos microbiologicamente inactivos. Após uma dose de 1 g IV, as concentrações médias de ceftriaxona, estabelecidas 1 a 3 horas após a administração, são de 581 mcg/ml na vesícula biliar, de 788 mcg/ml nas vias biliares comuns e de 62,1 mcg/ml no plasma. Quando administrada em adultos saudáveis submetidos a uma posologia de 0,15 a 3g, a semivida de eliminação da ceftriaxona variou de 5,8 a 8,7 horas, e o volume de distribuição aparente situou- se entre 5,78 l e 13,5 l. A eliminação plasmática é de 0,58 a 1,45 l/hora e a eliminação renal de 0,32 a 0,73 l/hora. A ceftriaxona liga-se de forma reversível às proteínas plasmáticas humanas. A ligação desce abaixo dos 95% em concentrações plasmáticas de <25 mcg/ml a 85% a 300 mcg/ml. A ceftriaxona penetra as meninges inflamadas dos bebés e crianças. Na sequência da administração IV de uma dose de ceftriaxona de 50 mg/kg ou 75 mg/kg a doentes pediátricos, as concentrações séricas máximas foram de 216 e 275 mcg/ml, respectivamente, e as concentrações do líquido cefalorraquidiano (LCR) (quando as meninges estão inflamadas) foram de 5,6 e 6,4 mcg/ml, respectivamente. Quando usada em posologias de até 2 g por dia, a farmacocinética da ceftriaxona em pessoas idosas e em doentes com disfunção hepática e insuficiência renal não é muito diferente da que se verifica em indivíduos saudáveis. A ceftriaxona não é significativamente eliminada do plasma por hemodiálise. Em 6 em cada 26 doentes, a taxa de eliminação da ceftriaxona é notoriamente mais baixa. O ajuste da posologia é necessário em doentes em diálise e em doentes com disfunção hepática e insuficiência renal. Por isso, as concentrações plasmáticas da ceftriaxona devem ser controladas nestes doentes.

4. ARMAZENAMENTO FARMACÊUTICO
4.1 Prazo de validade: 3 anos.

4.2 Precauções especiais paro o armazenamento: O **Cetafor®** pó estéril deve ser conservado a temperatura inferior a 30°C, na embalagem original. Proteger da luz. Após a reconstituição, não é necessária a protecção da luz. A coloração da solução varia de amarelo pálido a âmbar, dependendo do tempo de armazenagem, da concentração e do solvente utilizado. Como regra, as soluções devem ser usadas imediatamente após a reconstituição. Uma solução de **Cetafor®** mantém uma actividade satisfatória durante 24 horas à temperatura ambiente (não superior a 30°C), e durante 72 horas no frigorífico (4°C). Manter fora do alcance e da vista das crianças e na embalagem original. Não use este medicamento se a data de validade impressa na embalagem (Exp.) tiver passado.

4.3 Categorias legais: Somente com receita médica.

4.4 Name of manufacturer/Nom du fabricant/Nome do fabricante:
PharmaVision Sanayi Ve Ticaret A.Ş. Davutpaşa Caddesi N° 145, 34010 Topkapı Zeytinburnu- Istanbul, Turquie / Turkey / Turquia.
4.5 Registration/License holder/Titulaire de l'enregistrement/Titular da licença/registo: **Dafra Pharma GmbH**, Mühlenberg 7, 4052 Basel / Bâle - Switzerland / Suisse / Suíça.
4.6 Last revision date/Date de la dernière révision/Data da últma revisão: 03/2019.

12022700 SCETIV5B-L0

ÜRÜN ADI *(PRODUCT NAME)*	Cetafor 0.5g I.V. (Forsef)	**ÜLKE** *(SALES MARKET)*	ISV-NIJ-DAFRA	**BÖLÜM**	**TARİH**	**İMZA**
		RENKLER *(PANTONE COLORS)*	■ Black	**PAZ./İHR MD.**		
DEĞİŞİKLİK TARİHİ *(DATE)*	02.05.2019	**ESKİ KOD** *(EX SAP CODE)*	12019475	**MDRM**		
SAP KODU-VERSİYON *(SAP CODE-VERSİON NO)*	12022700	**KAĞIT GRAMAJI** *(GRAMS OF PAPER)*	STD. 60 g/m2 ±%10 ■ DİĞER...... ☐	**TEKNİK**		
BOY*EN (mm) *(DIMENSIONS)*	290x148 mm	**FARMAKOD** *(PHARMA CODE)*	812	**ÜRETİM**		
UYARILAR *(WARNINGS)*	1- Bütün prospektüslere bıçak numarası basılmalı 2-Temiz olmalı. 3- Kağıt elyaf yönü uzun kenara paralel olmalı 4- 500 lük desteler halinde bantlanmış olarak paket içinde alt ve üst yüzeylerine karton konularak teslim edilmeli			**FASON**		
				KG ONAYI		
AÇIKLAMA	-					
DKF NO/NEDEN *(CHANGE CONT. NO)*	19/DK/247-GB					