

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CEFTRIAXONA 1g
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo para inyección IM e IV.
<b>Fortaleza:</b>	1,0 g
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 viales de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	CHINA MEHECO CORPORATION, Beijing, China. CSPC ZHONGNUO PHARMACEUTICAL
<b>Fabricante, país:</b>	(SHIJIAZHANG) CO., LTD., Shijiazhuang, China. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-020-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	16 de febrero de 2016.
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Ceftriaxona (eq. a 1,196 g de ceftriaxona sódica)	1,0 g
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

La ceftriaxona está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones antes de que se haya identificado el organismo infectante o cuando se sepa que es causada por bacterias de sensibilidad establecida.

Neumonía

Septicemia

Meningitis

Infecciones de piel y tejidos blandos

Infecciones en pacientes neutropénicos

Gonorrea

Profilaxis perioperatoria de infecciones asociadas a la cirugía.

El tratamiento puede iniciarse antes de que se conozcan los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

### **Contraindicaciones:**

La ceftriaxona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos betalactámicos. En pacientes hipersensibles a la penicilina, debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones cruzadas alérgicas.

Los recién nacidos hiperbilirrubinémicos y los recién nacidos prematuros no deben ser tratados con ceftriaxona. Los estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica y posiblemente se puede desarrollar encefalopatía por bilirrubina en estos pacientes.

La ceftriaxona está contraindicada en:

Recién nacidos prematuros hasta una edad corregida de 41 semanas (semanas de gestación + semanas de vida),

Recién nacidos a término (hasta 28 días de edad) con ictericia, o que son hipoalbuminémicos o acidóticos porque estas son condiciones en las que es probable que la unión de bilirrubina se vea afectada

Si requieren (o se espera que requieran) tratamiento con calcio intravenoso o infusiones que contengan calcio debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio

Las contraindicaciones de la lidocaína deben descartarse antes de la inyección intramuscular de ceftriaxona cuando se utiliza lidocaína como disolvente.

### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

No se debe exceder la dosis indicada.

Si se usa lidocaína como solvente, las soluciones de ceftriaxona solo deben usarse para inyección intramuscular y deben inyectarse lentamente.

En un período de tratamiento a largo plazo, la función hepática debe detectarse periódicamente.

Al igual que con otras cefalosporinas, no se puede descartar un shock anafiláctico incluso si se realiza un historial completo del paciente.

Antes de instituir la terapia con ceftriaxona, se debe hacer una investigación cuidadosa para determinar si el paciente ha tenido alguna reacción de hipersensibilidad previa a ceftriaxona, cefalosporinas, penicilinas u otros fármacos betalactámicos. La ceftriaxona está contraindicada en pacientes que han tenido una reacción de hipersensibilidad previa a cualquier cefalosporina. También está contraindicado en pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad inmediata previa y / o grave a cualquier penicilina o cualquier otro fármaco betalactámico (ver sección 4.3, Contraindicaciones). La ceftriaxona debe administrarse con precaución a pacientes que hayan tenido cualquier otro tipo de reacción de hipersensibilidad a una penicilina o cualquier otro fármaco betalactámico. Se requiere precaución al administrar ceftriaxona a pacientes que previamente han mostrado hipersensibilidad a las penicilinas u otros antibióticos betalactámicos distintos de las cefalosporinas, ya que se han registrado casos ocasionales de alergenidad cruzada entre las cefalosporinas y estos antibióticos. El shock anafiláctico requiere contramedidas inmediatas.

En insuficiencia renal grave acompañada de insuficiencia hepática, se requiere una reducción de la dosis como se describe en Posología y forma de administración. Se ha establecido la seguridad y eficacia de la ceftriaxona en recién nacidos, lactantes y

niños para las dosis descritas en Posología y administración. Los estudios in vivo e in vitro han demostrado que la ceftriaxona, como algunas otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica. Los datos clínicos obtenidos en neonatos han confirmado este hallazgo. Por lo tanto, la ceftriaxona no debe usarse en recién nacidos (especialmente prematuros) con riesgo de desarrollar encefalopatía por bilirrubina.

Se han descrito casos de reacciones mortales con precipitados de calcio-ceftriaxona en pulmones y riñones en recién nacidos prematuros y nacidos a término menores de 1 mes. Al menos uno de ellos había recibido ceftriaxona y calcio en diferentes momentos y a través de diferentes vías intravenosas. En los datos científicos disponibles, no hay informes de precipitaciones intravasculares confirmadas en pacientes, distintos de los recién nacidos, tratados con ceftriaxona y soluciones que contienen calcio o cualquier otro producto que contenga calcio. Los estudios in vitro demostraron que los recién nacidos tienen un mayor riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio en comparación con otros grupos de edad.

En pacientes de cualquier edad, la ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con ninguna solución intravenosa que contenga calcio, incluso a través de diferentes vías de infusión o en diferentes lugares de infusión. Sin embargo, en pacientes mayores de 28 días de edad, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse secuencialmente una tras otra si se usan líneas de infusión en diferentes lugares o si las líneas de infusión se reemplazan o se lavan completamente entre infusiones con solución salina fisiológica para evitar precipitación. En pacientes que requieran una infusión continua con soluciones de TPN que contienen calcio, los profesionales de la salud pueden considerar el uso de tratamientos antibacterianos alternativos que no conlleven un riesgo similar de precipitación. Si el uso de ceftriaxona se considera necesario en pacientes que requieren nutrición continua, las soluciones de TPN y ceftriaxona se pueden administrar simultáneamente, aunque a través de diferentes líneas de infusión en diferentes lugares. Alternativamente, la infusión de la solución de TPN podría interrumpirse durante el período de infusión de ceftriaxona, teniendo en cuenta el consejo de enjuagar las vías de infusión entre las soluciones. Se han detectado sombras que se han confundido con cálculos biliares en las ecografías de la vesícula biliar, generalmente después de dosis superiores a la dosis estándar recomendada. Sin embargo, estas sombras son precipitados de ceftriaxona cálcica que desaparecen al finalizar o interrumpir el tratamiento con ceftriaxona. Rara vez estos hallazgos se han asociado con síntomas. En casos sintomáticos, se recomienda un manejo conservador no quirúrgico. La interrupción del tratamiento con ceftriaxona en casos sintomáticos debe quedar a criterio del médico. Estas sombras pueden aparecer en pacientes de cualquier edad, pero son más probables en bebés y niños pequeños que generalmente reciben una dosis mayor de ceftriaxona en función del peso corporal. En niños, deben evitarse dosis superiores a 80 mg / kg de peso corporal debido al mayor riesgo de precipitados biliares. No hay evidencia clara de que se desarrollen cálculos biliares o colecistitis aguda en niños o lactantes tratados con ceftriaxona.

Las cefalosporinas como clase tienden a absorberse en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos y reaccionan con anticuerpos dirigidos contra el fármaco para producir una prueba de Coombs positiva y ocasionalmente una anemia hemolítica bastante leve. A este respecto, puede haber alguna reactividad cruzada con penicilinas.

Durante el tratamiento se deben realizar hemogramas periódicos (recuentos de hemoglobina, eritrocitos, leucocitos y plaquetas y detección de la prolongación del tiempo de protrombina).

Las cefalosporinas pueden causar hemorragia debido a hipoprotrombinemia y deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, pacientes desnutridos o con niveles bajos de vitamina K y también en pacientes que reciben un tratamiento prolongado con cefalosporinas que tienen un mayor riesgo de desarrollar hipoprotrombinemia.

Rara vez se han notificado casos de pancreatitis, posiblemente de etiología de obstrucción biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona. La mayoría de los pacientes presentaban

factores de riesgo de estasis biliar y lodos biliares, p. Ej. antes de la terapia principal, enfermedad grave y nutrición parenteral total. No se puede descartar un papel desencadenante o cofactor de la precipitación biliar relacionada con ceftriaxona.

Pueden producirse superinfecciones con microorganismos no sensibles (como levaduras, hongos) como ocurre con otros agentes antibacterianos. Un efecto secundario poco común es la colitis pseudomembranosa que ha resultado de la infección por *Clostridium difficile* durante el tratamiento con ceftriaxona.

Se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la ceftriaxona, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon provocando un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colectomía. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha informado que la DACD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, es posible que deba suspenderse el uso continuo de antibióticos no dirigidos contra *C. difficile*. Se debe instituir el manejo apropiado de líquidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento con antibióticos de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica según esté clínicamente indicado.

Se ha observado anemia hemolítica inmunomediada en pacientes que reciben antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, incluida la ceftriaxona. Se han notificado casos graves de anemia hemolítica, incluidas muertes, durante el tratamiento tanto en adultos como en niños. Si un paciente desarrolla anemia mientras toma ceftriaxona, se debe considerar el diagnóstico de anemia asociada a cefalosporina y suspender la ceftriaxona hasta que se determine la etiología.

Se han notificado casos de diarrea, colitis y colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos con el uso de ceftriaxona. Estos diagnósticos deben considerarse en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o poco después del tratamiento. Se debe suspender la administración de ceftriaxona si ocurre diarrea severa y / o sanguinolenta durante el tratamiento y se instaura la terapia apropiada.

La ceftriaxona debe usarse con precaución en personas con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Cada gramo de ceftriaxona sódica contiene aproximadamente 3,6 mmol de sodio.

Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **Efectos indeseables:**

Los efectos indeseables suelen ser leves y de corta duración.

En raras ocasiones, se han notificado reacciones adversas graves, y en algunos casos mortales, en recién nacidos prematuros y a término (<28 días) que habían sido tratados con ceftriaxona y calcio por vía intravenosa. Se han observado precipitaciones de ceftriaxona-sal cálcica en pulmones y riñones post-mortem. El alto riesgo de precipitación en los recién nacidos se debe a su bajo volumen sanguíneo y a la vida media más larga de la ceftriaxona en comparación con los adultos.

La ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con soluciones o productos que contengan calcio, incluso a través de diferentes líneas de infusión.

Gastrointestinal

Frecuentes ( $\geq 1\%$  -  $<10\%$ ): deposiciones sueltas o diarrea (la diarrea a veces puede ser un síntoma de colitis pseudomembranosa, náuseas, vómitos, estomatitis y glositis).

Raras ( $\geq 0,01\%$  -  $<0,1\%$ ): dolor abdominal.

#### Infecciones

Puede desarrollarse una sobreinfección causada por microorganismos no sensibles a la ceftriaxona como levaduras, hongos (micosis del tracto genital) u otros microorganismos resistentes. La colitis pseudomembranosa es un efecto adverso poco frecuente causado por la infección por *Clostridium difficile* durante el tratamiento con ceftriaxona. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de la enfermedad en pacientes que presenten diarrea después del uso de agentes antibacterianos.

#### Hipersensibilidad

Poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  -  $<1\%$ ): Se han producido erupción o exantema maculopapular, prurito, urticaria, edema, escalofríos y reacciones anafilácticas o anafilactoides (por ejemplo, broncoespasmo) y dermatitis alérgica.

Raras ( $\geq 0,01\%$  -  $<0,1\%$ ): fiebre por fármacos, escalofríos. Las reacciones de tipo anafiláctico como el broncoespasmo son raras.

Muy raras ( $<0,01\%$ ): Se han notificado casos aislados de reacciones adversas cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell / necrólisis epidérmica tóxica).

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes ( $\geq 1\%$  -  $\leq 10\%$ ):

Las reacciones hematológicas han incluido anemia (todos los grados), anemia hemolítica, granulocitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia. Se han notificado trastornos de la coagulación como efectos secundarios muy raros.

Frecuencia desconocida: anemia hemolítica inmunomediada

Se ha notificado una frecuencia desconocida de agranulocitosis ( $<500 / \text{mm}^3$ ), principalmente después de 10 días de tratamiento y después de dosis totales de 20 g o más.

Ha habido informes raros de hemólisis mortal asociada con ceftriaxona. En raras ocasiones, la ceftriaxona se ha asociado con una prolongación del tiempo de protrombina; sin embargo, el sangrado y los hematomas debidos a hipoprotrombinemia pueden ser más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal o hepática, pacientes desnutridos o con niveles bajos de vitamina K y pacientes que reciben tratamiento prolongado con ceftriaxona.

#### Sistema nervioso central

Raras ( $\geq 0,01\%$  -  $<0,1\%$ ): dolor de cabeza, vértigo y mareos.

La administración de altas dosis de cefalosporinas, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, puede provocar convulsiones.

#### Renal y Urinario

Raras ( $\geq 0,01\%$  -  $<0,1\%$ ): glucosuria, oliguria, hematuria, aumento de la creatinina sérica.

Muy raras ( $<0,01\%$ ): Se han notificado casos de precipitación renal, principalmente en niños mayores de 3 años y que han sido tratados con dosis diarias altas (p. Ej.  $\geq 80 \text{ mg / kg / día}$ ) o con dosis totales superiores a 10 gramos y que presentan otros factores de riesgo (por ejemplo, restricciones de líquidos, confinamiento en cama, etc.). El riesgo de formación de precipitados aumenta en pacientes inmovilizados o deshidratados. Este evento puede ser sintomático o asintomático, puede provocar insuficiencia renal y anuria y es reversible al suspender la ceftriaxona.

Rara vez se puede producir necrosis tubular renal aguda con ceftriaxona.

#### Sistema hepatobiliar

Raras ( $\geq 0,01\%$  -  $<0,1\%$ ): hepatitis y / o ictericia colestásica, aumento de las enzimas hepáticas. En algunos casos se han informado elevaciones transitorias de las pruebas de función hepática.

Las ecografías han detectado sombras que se han confundido con cálculos biliares, pero que son precipitados de ceftriaxona cálcica. Estas anomalías se observan comúnmente después de una dosis diaria de adultos de dos gramos por día o más, o su equivalente en niños; estas anomalías se observaron particularmente en niños con una incidencia superior al 30% en informes aislados. En dosis de dos gramos al día o más, estos precipitados biliares pueden ocasionalmente causar síntomas. Si los pacientes desarrollan síntomas, se recomienda un tratamiento no quirúrgico y se debe considerar la suspensión de ceftriaxona. La evidencia sugiere que los precipitados biliares generalmente desaparecen una vez que se ha suspendido la ceftriaxona. El riesgo de precipitados biliares puede aumentar por una duración del tratamiento superior a 14 días, insuficiencia renal, deshidratación o nutrición parenteral total.

#### Páncreas

Muy raras ( $<0,01\%$ ): se han notificado casos aislados de pancreatitis, aunque no se ha establecido una relación causal con ceftriaxona.

#### Efectos locales

Raras ( $\geq 0,01\%$  -  $<0,1\%$ ): se puede experimentar dolor o malestar en el lugar de la inyección intramuscular inmediatamente después de la administración, pero normalmente se tolera bien y es transitorio. La inyección intramuscular sin solución de lidocaína es dolorosa. Rara vez se ha producido flebitis local después de la administración intravenosa, pero se puede minimizar mediante una inyección lenta durante al menos 2-4 minutos.

#### Influencia en las pruebas de diagnóstico

En pacientes tratados con ceftriaxona, la prueba de Coombs rara vez puede dar un falso positivo. La ceftriaxona, al igual que otros antibióticos, puede dar como resultado pruebas positivas falsas de galactosemia.

Asimismo, los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en orina pueden dar resultados falsos positivos. Por esta razón, la determinación de glucosa en orina durante el tratamiento con ceftriaxona debe realizarse de forma enzimática.

#### **Posología y modo de administración:**

La ceftriaxona puede administrarse mediante inyección intramuscular profunda o como inyección intravenosa lenta, después de la reconstitución de la solución de acuerdo con las instrucciones que se dan a continuación. La dosis y el modo de administración deben estar determinados por la gravedad de la infección, la susceptibilidad del organismo causante y el estado del paciente. En la mayoría de las circunstancias, una dosis una vez al día o, en las indicaciones especificadas, una dosis dará resultados terapéuticos satisfactorios.

Los diluyentes que contienen calcio (por ejemplo, solución de Ringer o solución de Hartmann) no deben usarse para reconstituir viales de ceftriaxona o para diluir más un vial reconstituido para administración intravenosa porque se puede formar un precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio también puede ocurrir cuando la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma vía de administración intravenosa. Por tanto, las soluciones que contienen ceftriaxona y calcio no deben mezclarse ni administrarse simultáneamente.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Dosis terapéutica estándar: 1 g una vez al día.

Infecciones graves: 2-4 g al día, normalmente como dosis una vez al día.

La duración de la terapia varía según el curso de la enfermedad. Como ocurre con la terapia con antibióticos en general, la administración de ceftriaxona debe continuarse durante un mínimo de 48 a 72 horas después de que el paciente se haya vuelto afebril o se haya obtenido evidencia de erradicación bacteriana.

Gonorrea aguda no complicada: debe administrarse una dosis de 250 mg por vía intramuscular. No está indicada la administración simultánea de probenecid.

Profilaxis perioperatoria: por lo general, una dosis de 1 g administrada por inyección intramuscular o intravenosa lenta. En cirugía colorrectal, se deben administrar 2 g por vía intramuscular (en dosis divididas en diferentes lugares de inyección), por inyección intravenosa lenta o por infusión intravenosa lenta, junto con un agente adecuado contra bacterias anaerobias.

Ancianos: estas dosis no requieren modificación en pacientes de edad avanzada siempre que la función renal y hepática sean satisfactorias (ver más abajo).

En el recién nacido, la dosis intravenosa debe administrarse durante 60 minutos para reducir el desplazamiento de la bilirrubina de la albúmina, reduciendo así el riesgo potencial de encefalopatía por bilirrubina (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Niños menores de 12 años

Dosis terapéutica estándar: 20-50 mg / kg de peso corporal una vez al día.

Se pueden administrar hasta 80 mg / kg de peso corporal al día en infecciones graves, excepto en recién nacidos prematuros, donde no se debe exceder una dosis diaria de 50 mg / kg. Para niños con un peso corporal de 50 kg o más, se debe utilizar la dosis habitual. Las dosis de 50 mg / kg o más deben administrarse mediante perfusión intravenosa lenta durante al menos 30 minutos. Deben evitarse las dosis superiores a 80 mg / kg de peso corporal debido al mayor riesgo de precipitados biliares.

Insuficiencia renal y hepática: en pacientes con insuficiencia renal, no es necesario reducir la dosis de ceftriaxona siempre que la función hepática esté intacta. Solo en casos de insuficiencia renal pre-terminal (aclaramiento de creatinina <10 ml por minuto) la dosis diaria debe limitarse a 2 go menos.

En pacientes con daño hepático, no es necesario reducir la dosis siempre que la función renal esté intacta.

En caso de insuficiencia renal grave acompañada de insuficiencia hepática, se debe determinar la concentración plasmática de ceftriaxona a intervalos regulares y ajustar la dosis.

En pacientes sometidos a diálisis, no se requiere dosis suplementaria adicional después de la diálisis. Sin embargo, se deben controlar las concentraciones plasmáticas para determinar si son necesarios ajustes de dosis, ya que la tasa de eliminación en estos pacientes puede reducirse.

Inyección intravenosa

Ceftriaxona 1 g de polvo para solución inyectable o para perfusión debe disolverse en 10 ml de agua para preparaciones inyectables. La inyección debe administrarse durante al menos 2 a 4 minutos directamente en la vena o mediante el tubo de una perfusión intravenosa.

Infusión intravenosa

Ceftriaxona 1 g de polvo para solución inyectable o para perfusión debe disolverse en una de las siguientes soluciones para perfusión sin calcio: Cloruro de sodio al 0,9%, cloruro de sodio al 0,45% y glucosa al 2,5%, glucosa al 5% o infusiones al 10%.

Inyección intramuscular

Ceftriaxona 1 g de polvo para solución inyectable o para perfusión debe disolverse en 3,5 ml de agua estéril para inyección, inyección de cloruro de sodio, inyección de glucosa al 5% o solución inyectable de clorhidrato de lidocaína al 1% p / v.

La solución debe administrarse mediante inyección intramuscular profunda. Las dosis superiores a 1 g deben dividirse e inyectarse en más de un sitio. Las soluciones de lidocaína no deben administrarse por vía intravenosa.

La ceftriaxona no debe mezclarse en la misma jeringa con ningún medicamento que no sea una solución de clorhidrato de lidocaína al 1% p / v (solo para inyección intramuscular).

La solución reconstituida debe agitarse hasta 60 segundos para asegurar la disolución completa de ceftriaxona.

Cuando se reconstituye para inyección intramuscular o intravenosa, el polvo cristalino de blanco a amarillento da una solución de amarillo pálido a ámbar.

Las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente. Solo se deben utilizar soluciones transparentes sin partículas visibles. El producto reconstituido es para un solo uso y cualquier solución no utilizada debe desecharse.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No utilice diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir los viales de ceftriaxona o para diluir más un vial reconstituido para la administración intravenosa porque se puede formar un precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio también puede ocurrir cuando la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma vía de administración intravenosa. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contienen calcio, incluidas las infusiones continuas que contienen calcio, como la nutrición parenteral a través de un sitio en Y. Sin embargo, en pacientes que no sean recién nacidos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse secuencialmente, una de otra, si las vías de infusión se enjuagan completamente entre infusiones con un líquido compatible. Los estudios in vitro con plasma adulto y neonatal de sangre del cordón umbilical demostraron que los recién nacidos tienen un mayor riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

La eliminación de ceftriaxona no se ve alterada por probenecid.

Antibióticos aminoglucósidos y diuréticos: Hasta ahora no se ha observado deterioro de la función renal después de la administración concomitante de grandes dosis de ceftriaxona y diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida). No hay evidencia de que la ceftriaxona aumente la toxicidad renal de los aminoglucósidos.

Alcohol: No se ha demostrado un efecto similar al del disulfiram después de la ingestión de alcohol posterior a la administración de ceftriaxona. La ceftriaxona no contiene una fracción de N-metiltiotetrazol asociada con una posible intolerancia al etanol y problemas de sangrado de ciertas otras cefalosporinas.

Antibióticos: En un estudio in vitro, se han observado efectos antagónicos con la combinación de cloranfenicol y ceftriaxona.

Anticoagulantes: Dado que la ceftriaxona tiene una cadena lateral de N-metiltiotriazina, podría tener el potencial de causar hipoprotrombinemia y aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes.

Anticonceptivos orales: la ceftriaxona puede afectar negativamente la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales. En consecuencia, es aconsejable utilizar medidas anticonceptivas complementarias (no hormonales) durante el tratamiento y en el mes siguiente al mismo.

Según los informes de la literatura, la ceftriaxona es incompatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol y aminoglucósidos.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

En pacientes tratados con ceftriaxona, la prueba de Coombs puede, en casos raros, ser falso positivo.

La ceftriaxona, al igual que otros antibióticos, puede dar como resultado pruebas falsas positivas de galactosemia. Asimismo, los métodos no enzimáticos, como los métodos de reducción de cobre Benedict's, Fehling's o Clinitest) para la determinación de glucosa en orina, pueden dar resultados falsos positivos. Por esta razón, la determinación de glucosa en orina durante el tratamiento con ceftriaxona debe realizarse enzimáticamente.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

El embarazo

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. Hay datos limitados sobre el uso de ceftriaxona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario / fetal, perinatal y posnatal. La ceftriaxona solo debe administrarse durante el embarazo y, en particular, durante el primer trimestre del embarazo si el beneficio supera el riesgo.

Amamantamiento

La ceftriaxona se excreta en la leche materna en concentraciones bajas, pero a dosis terapéuticas de ceftriaxona no se esperan efectos en los lactantes amamantados. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo de diarrea e infección por hongos de las membranas mucosas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir / abstenerse del tratamiento con ceftriaxona, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La ceftriaxona se ha asociado con mareos, que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis, pueden aparecer los síntomas de náuseas, vómitos y diarrea. La concentración de ceftriaxona no se puede reducir mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. No hay un antídoto específico. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: J01DD04

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Otros antibacterianos betalactámicos, Cefalosporinas de tercera generación.

La ceftriaxona es las cefalosporinas de tercera generación. La ceftriaxona inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana después de la unión a proteínas de unión a penicilina (PBP). Esto da como resultado la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicano), lo que conduce a la lisis y muerte de las células bacterianas. La ceftriaxona es activa in vitro contra una amplia gama de organismos grampositivos y gramnegativos, que incluyen cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa, incluidas aquellas que son capaces de hidrolizar derivados de penicilina de generación avanzada y otras cefalosporinas. La resistencia a la ceftriaxona está codificada principalmente por la producción de algunas enzimas hidrolizantes de betalactámicos (incluidas las carbapenemasas y algunas BLEE), especialmente en organismos Gram-negativos. Para organismos grampositivos como *S. aureus* y *S. pneumoniae*, la resistencia adquirida está codificada principalmente por alteraciones del sitio objetivo de la pared celular. Fuera de las cefalosporinas parenterales de generación avanzada, generalmente no se encuentra resistencia cruzada a otras clases de fármacos.

## **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

### **Absorción**

Después de la administración en bolo intravenoso de ceftriaxona 500 mg y 1 g, los niveles plasmáticos máximos medios de ceftriaxona son aproximadamente 120 y 200 mg / l respectivamente. Después de la perfusión intravenosa de ceftriaxona 500 mg, 1 gy 2 g, los niveles plasmáticos de ceftriaxona son aproximadamente 80, 150 y 250 mg / l respectivamente. Tras la inyección intramuscular, los niveles plasmáticos máximos medios de ceftriaxona son aproximadamente la mitad de los observados tras la administración intravenosa de una dosis equivalente. La concentración plasmática máxima después de una sola dosis intramuscular de 1 g es de aproximadamente 81 mg / ly se alcanza en 2-3 horas después de la administración.

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo después de la administración intramuscular es equivalente al área después de la administración intravenosa de una dosis equivalente.

### **Distribución**

El volumen de distribución de ceftriaxona es de 7 a 12 l. Las concentraciones muy por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas de los patógenos más relevantes son detectables en tejidos que incluyen pulmón, corazón, tracto biliar / hígado, amígdalas, oído medio y mucosa nasal, hueso y en los fluidos cerebrospinal, pleural, prostático y sinovial. Se observa un aumento del 8 al 15% en la concentración plasmática máxima media (Cmax) con la administración repetida; El estado estacionario se alcanza en la mayoría de los casos en un plazo de 48 a 72 horas, según la vía de administración.

### **Penetración en tejidos particulares**

La ceftriaxona penetra en las meninges. La penetración es mayor cuando las meninges están inflamadas. Se informa que las concentraciones máximas medias de ceftriaxona en el LCR en pacientes con meningitis bacteriana son de hasta el 25% de los niveles plasmáticos en comparación con el 2% de los niveles plasmáticos en pacientes con meninges no inflamadas. Las concentraciones máximas de ceftriaxona en el LCR se alcanzan aproximadamente 4-6 horas después de la inyección intravenosa. La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna en concentraciones bajas.

### **Enlace proteico**

La ceftriaxona se une de forma reversible a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 95% a concentraciones plasmáticas inferiores a 100 mg / l. La unión es saturable y la porción unida disminuye al aumentar la concentración (hasta un 85% a una concentración plasmática de 300 mg/l).

### **Biotransformación**

La ceftriaxona no se metaboliza sistémicamente; pero la flora intestinal la convierte en metabolitos inactivos.

### **Eliminación**

El aclaramiento plasmático de ceftriaxona total (unida y no unida) es de 10 a 22 ml / min. El aclaramiento renal es de 5 a 12 ml / min. El 50-60% de la ceftriaxona se excreta inalterada en la orina, principalmente por filtración glomerular, mientras que el 40-50% se excreta inalterada en la bilis. La vida media de eliminación de la ceftriaxona total en adultos es de aproximadamente 8 horas.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

En pacientes con disfunción renal o hepática, la farmacocinética de ceftriaxona solo se altera mínimamente con la vida media ligeramente aumentada (menos de dos veces), incluso en pacientes con función renal gravemente alterada.

El aumento relativamente modesto de la vida media en la insuficiencia renal se explica por un aumento compensatorio en el aclaramiento no renal, como resultado de una disminución en la unión a proteínas y el correspondiente aumento en el aclaramiento no renal de ceftriaxona total.

En pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación de ceftriaxona no aumenta debido a un aumento compensatorio del aclaramiento renal. Esto también se debe a un aumento en la fracción libre plasmática de ceftriaxona que contribuye al aumento paradójico observado en el aclaramiento total del fármaco, con un aumento en el volumen de distribución paralelo al del aclaramiento total.

#### Personas mayores

En las personas mayores de 75 años, la vida media de eliminación promedio suele ser dos o tres veces mayor que la de los adultos jóvenes.

#### Población pediátrica

La vida media de la ceftriaxona se prolonga en los recién nacidos. Desde el nacimiento hasta los 14 días de edad, los niveles de ceftriaxona libre pueden incrementarse aún más por factores como la filtración glomerular reducida y la unión a proteínas alterada. Durante la infancia, la vida media es menor que en los recién nacidos o adultos.

El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución de ceftriaxona total son mayores en neonatos, lactantes y niños que en adultos.

#### Linealidad / no linealidad

La farmacocinética de ceftriaxona no es lineal y todos los parámetros farmacocinéticos básicos, excepto la vida media de eliminación, son dependientes de la dosis si se basan en las concentraciones totales del fármaco, aumentando menos que proporcionalmente con la dosis. La falta de linealidad se debe a la saturación de la unión a proteínas plasmáticas y, por lo tanto, se observa para la ceftriaxona plasmática total pero no para la ceftriaxona libre (no unida).

#### Relación farmacocinética / farmacodinámica

Al igual que con otros betalactámicos, el índice farmacocinético-farmacodinámico que demuestra la mejor correlación con la eficacia in vivo es el porcentaje del intervalo de dosificación en el que la concentración libre permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CMI) de ceftriaxona para las especies de destino individuales (es decir, % T > MIC).

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

La ceftriaxona no debe mezclarse en la misma jeringa con ningún medicamento que no sea Lidocaína Inyectable BP al 1% (solo para inyección intramuscular).

La solución reconstituida debe ser transparente. No lo use si hay partículas presentes.

Solo para un solo uso. Deseche cualquier contenido no utilizado.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2022.

