

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CEFTRIAXONA 1 g
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IM e IV
Fortaleza:	1 g
Presentación:	Estuche por 14 ó 50 viales de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	CHINA MEHECO CORPORATION, LTD, BEIJING, REPÚBLICA POPULAR CHINA.
Fabricante, país:	CSPC ZHONGNUO PHARMACEUTICAL (SHIJIAZHUANG) CO., LTD., SHIJIAZHUANG, REPÚBLICA POPULAR CHINA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-020-J01
Fecha de Inscripción:	16 de febrero de 2016
Composición:	
Cada vial contiene:	
Ceftriaxona (eq. a 1,098 g de ceftriaxona sódica)	1,0 g
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

La ceftriaxona sódica es una cefalosporina antibiótica de amplio espectro bactericida. Ceftriaxona es activa in vitro contra una amplia gama de organismos Gram-positivos y Gram-negativos, que incluyen cepas productoras de β -lactamasa.

Ceftriaxona es indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones ya sea antes de que el organismo infectando ha sido identificado o cuando se conozca que es causada por las bacterias de la sensibilidad establecida.

Neumonía

Septicemia

Meningitis

Infecciones de piel y tejidos blandos

Las infecciones en pacientes neutropénicos

Gonorrea

Profilaxis peri-operatorio de infecciones asociadas con la cirugía

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

Se debe considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Contraindicaciones:

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

Los recién nacidos y los recién nacidos prematuros hiperbilirrubinémicos no deben ser tratados con ceftriaxona. Los estudios en vitro han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica y la encefalopatía por bilirrubina es posiblemente desarrollar 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 completo (hasta 28 días de edad) con

Ictericia, o que son hipoalbuminemia o acidótico porque éstas son las condiciones en las que la bilirrubina unión es probablemente que sea alterada o si requieren (o se espera para requerir) con tratamiento calcio IV, o infusiones que contienen calcio debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio

Contraindicaciones de lidocaína deben ser excluidas antes de la inyección intramuscular de ceftriaxona cuando la lidocaína se utiliza como un disolvente.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La dosis indicada no debe superarse.

Si la lidocaína se utiliza como disolventes soluciones de ceftriaxona sólo debe utilizarse para la inyección intramuscular.

Al igual que con otras cefalosporinas, el choque anafiláctico no se puede descartar, incluso si se toma una historia clínica detallada del paciente.

Antes de la terapia con ceftriaxona se instituya, se debe hacer una investigación minuciosa para determinar si el paciente ha tenido reacciones previas de hipersensibilidad a ceftriaxona, cefalosporinas, penicilinas u otros fármacos beta-lactámicos. La ceftriaxona está contraindicada en pacientes que han tenido una reacción de hipersensibilidad previa a cualquier cefalosporina. También está contraindicada en pacientes que anteriormente han tenido una inmediata y / o cualquier reacción de hipersensibilidad grave a cualquier penicilina o a cualquier otra droga beta-lactámicas. La Ceftriaxona debe administrarse con precaución a los pacientes que han tenido cualquier otro tipo de reacción de hipersensibilidad a la penicilina o cualquier otra droga beta-lactámicos. Es necesario tener cuidado al administrar la ceftriaxona a los pacientes que hayan mostrado previamente hipersensibilidad a las penicilinas u otros antibióticos beta-lactámicos no cefalosporina, como casos ocasionales de alergenidad cruzada entre las cefalosporinas y estos antibióticos han sido grabados. El choque anafiláctico requiere contramedidas inmediatas.

En grave insuficiencia de renal acompañada de insuficiencia hepática, se requiere reducción de la dosis como se indica bajo Posología y método de administración.

La seguridad y eficacia de la ceftriaxona en neonatos, lactantes y niños se han establecido para las dosis descritas bajo Dosis y administración. Los estudios en vivo y en vitro han demostrado que la ceftriaxona, como algunas otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica. Los datos clínicos obtenidos en los recién nacidos han confirmado este hallazgo. La Ceftriaxona por lo tanto no debe ser utilizada en neonatos (especialmente prematuros) en riesgo de desarrollar encefalopatía por bilirrubina.

Se han descrito casos de reacciones fatales con precipitados de ceftriaxona-calcio en los pulmones y los riñones en los recién nacidos prematuros y de término de menos de 1 mes. Al menos uno de ellos recibieron ceftriaxona y calcio en diferentes momentos ya través de diferentes vías intravenosas.

En los datos científicos disponibles, no hay reportes de precipitaciones intravasculares confirmadas en los pacientes, excepto los recién nacidos tratados con ceftriaxona y soluciones que contengan calcio y cualquier otro producto que contenga calcio. Los estudios en vitro demuestran que los recién nacidos tienen un riesgo aumentado de precipitación de ceftriaxona-calcio en comparación con otros grupos de edad.

En pacientes de cualquier edad, ceftriaxona no debe mezclarse o administrarse simultáneamente con cualquier solución que contiene calcio IV, incluso a través de diferentes líneas de infusión o en diferentes sitios de infusión. Sin embargo, en pacientes mayores de 28 días de edad, ceftriaxona y soluciones que contienen calcio pueden administrarse secuencialmente, una tras otra, si se utilizan líneas de infusión en diferentes sitios o si se sustituyen las líneas de infusión o bien lavarse entre infusiones con solución fisiológica para evitar precipitación.

En los pacientes que requieren la infusión continua con soluciones de NPT que contienen calcio, profesionales de la salud podrían considerar el uso de tratamientos antibacterianos alternativos que no llevan un riesgo similar de precipitación.

Si el uso de ceftriaxona se considera necesario en pacientes que requieren nutrición continua, las soluciones TPN y la ceftriaxona pueden administrarse simultáneamente, aunque a través de diferentes líneas de infusión en diferentes sitios. Alternativamente, la infusión de la solución de TPN podría ser detenido durante el periodo de infusión ceftriaxona, teniendo en cuenta el consejo para limpiar líneas de infusión entre las soluciones.

Las sombras que se han confundido con los cálculos biliares, se han detectado en las ecografías de la vesícula biliar, por lo general usar las dosis superiores a la dosis estándar recomendada.

Estas sombras son, sin embargo, precipitados de ceftriaxona calcio que desaparecen en la finalización o interrupción de la terapia con ceftriaxona. Poca vez estos hallazgos han sido asociados con los síntomas. En los casos sintomáticos, se recomienda un tratamiento no quirúrgico conservador.

La interrupción del tratamiento de ceftriaxona en casos sintomáticos debe ser a decisión del médico. Estas sombras pueden aparecerse en pacientes de cualquier edad, pero son más probables en bebés y niños pequeños que por lo general se les dan una dosis superior de ceftriaxona sobre la base del peso corporal.

En los niños, las dosis superiores a 80 mg / kg del peso corporal debe ser evitadas debido al aumento del riesgo de precipitados biliares. No hay evidencia clara que los cálculos biliares o colecistitis aguda desarrollado en niños o bebés tratados con ceftriaxona.

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

Hemogramas Regulares (hemoglobina, eritrocitos, leucocitos y recuentos de plaquetas y detección de la prolongación del tiempo de protrombina) deben llevarse a cabo durante el tratamiento.

Las cefalosporinas pueden causar sangrado debido a hipoprotrombinemia y deben ser utilizadas con precaución en pacientes con insuficiencia de renal o hepática, los pacientes desnutridos o aquellos con bajos niveles de vitamina K y también en pacientes que

recibiendo terapia de cefalosporina prolongada que están en mayor riesgo de desarrollar hipoprotrombinemia.

Los casos de pancreatitis, posiblemente de etiología obstrucción biliar, han sido raramente reportados en pacientes tratados con ceftriaxona. La mayoría de los pacientes que se presentan con factores de riesgo de estasis biliar y sedimento biliar, por ejemplo, anterior a la terapia principal, enfermedad grave y nutrición total parenteral. Un disparador o cofactor papel de precipitación biliar relacionado ceftriaxona no se puede descartar.

Sobreinfecciones no susceptibles por microorganismos (tales como levaduras, hongos) pueden ocurrir como con otros agentes anti-bacterianos. Un efecto secundario raro es la colitis pseudomembranosa que ha resultado de la infección por *Clostridium difficile* durante el tratamiento con ceftriaxona.

Clostridium difficile asociado a diarrea (CDAD) ha sido reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftriaxona, y puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que lleva a sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Hypertoxin producen cepas de *C. difficile* causan aumentan la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Historia clínica cuidadosa es necesaria, ya que CDAD se ha informado que se produzca más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si CDAD se sospecha o se confirma, puede ser necesario suspender el uso de antibióticos en curso no dirigida contra *C. difficile*. Fluido y control de electrolito adecuado, suplementación proteica, el tratamiento con antibióticos de *C. difficile* y evaluación quirúrgica deben instituirse como se indica clínicamente.

Una anemia hemolítica inmune mediada se ha observado en pacientes que reciben antibacterianos clase de cefalosporina incluyendo ceftriaxona. Los casos graves de anemia hemolítica, incluyendo muertes, han sido reportados durante el tratamiento en adultos y niños. Si un paciente desarrolla anemia mientras que en la ceftriaxona, el diagnóstico de una cefalosporina de la anemia asociada debe ser considerado y ceftriaxona debe suspenderse hasta que se determine la etiología.

La diarrea asociada a antibióticos, colitis y colitis pseudomembranosa han sido reportados con el uso de ceftriaxona. Estos diagnósticos deben considerarse en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o poco después del tratamiento. Ceftriaxona debe interrumpirse si se produce diarrea grave y / o con sangre durante el tratamiento y la terapia adecuada debe ser instituida.

La ceftriaxona se debe utilizar con precaución en individuos con una historia previa de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

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

Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes con una dieta controlada de sodio.

En menores de 2 años no debe utilizarse la vía IM.

La lidocaína utilizada para la vía IM puede producir resultados positivos en los controles de dopaje.

Debe cambiarse con frecuencia la vena de administración, además de inyectar lentamente.

En tratamientos prolongados debe controlarse regularmente el perfil hepático.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas por lo general son leves y de duración corta.

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

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

Gastrointestinal

Común ($\geq 1\%$ - $<10\%$): heces sueltas o diarrea (diarrea a veces puede ser un síntoma de colitis pseudomembranosa, (ver Advertencias y precauciones especiales de uso), náuseas, vómitos, estomatitis y glositis.

Poca vez ($\geq 0,01\%$ - $<0,1\%$): Dolor abdominal.

Infecciones

Superinfección causada por microorganismos no susceptibles a la ceftriaxona tales como levaduras, hongos (micosis del tracto genital) u otros microorganismos resistentes pueden desarrollarse. La colitis pseudomembranosa es la reacción adversa causada por la infección con *Clostridium difficile* durante el tratamiento con ceftriaxona. Por lo tanto, la posibilidad de la enfermedad debe ser considerada en los pacientes que presenten diarrea después del uso de agente antibacteriano

Hipersensibilidad

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

Raras ($\geq 0,01\%$ - $<0,1\%$): fiebre de Drogas, temblando. Reacciones de tipo anafiláctico, tales como broncoespasmo son raros.

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

La sangre y trastornos del sistema linfático

Común ($\geq 1\%$ - $\leq 10\%$):

Reacciones hematológicas incluyeron anemia (todos los grados), anemia hemolítica, granulocitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia. Trastornos de la coagulación han sido reportados como las reacciones adversas muy raras.

Frecuencia desconocida: la anemia hemolítica mediada inmune

Frecuencia desconocida de agranulocitosis ($<500 / \text{mm}^3$) ha sido informada, sobre todo después de 10 días de tratamiento y después de dosis totales de 20g o más.

Se han notificado casos raros de hemólisis fatales en asociación con ceftriaxona. Ceftriaxona se ha asociado raramente con la prolongación del tiempo de protrombina, sin embargo, el sangrado y los hematomas debido a hipoprotrombinemia pueden ser más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, los pacientes desnutridos o aquellos con bajos niveles de vitamina K y los pacientes que recibiendo terapia prolongada con ceftriaxona.

Sistema Nervioso Central

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

La administración de mayor dosis de cefalosporinas, particularmente en los pacientes con insuficiencia renal, puede resultar en convulsiones.

Renales y urinarios

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, sobre todo en los niños mayores de 3 años y que han sido tratados con cualquiera de las dosis altas diarias (eg ≥ 80 mg / kg / día) o dosis totales superiores a 10 gramos y que presentan otros factores de riesgo (por ejemplo, la restricción de líquidos, el confinamiento a la cama, etc.). El riesgo de la formación de precipitado se incrementa en pacientes inmovilizados o deshidratados. Este evento puede ser sintomático o asintomático, puede conducir a insuficiencia renal y anuria, y es reversible con la discontinuación de ceftriaxona.

Necrosis tubular renal aguda puede ocurrir raramente con ceftriaxona.

Sistema hepatobiliar

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

Las sombras que se han confundido con los cálculos biliares, pero que son precipitados de ceftriaxona calcio, han sido detectados por ecografías. Estas anomalías se observan comúnmente después de una dosis diaria para adultos de dos gramos por día o más, o su equivalente en los niños; estas anomalías se observaron particularmente en niños con una incidencia de más del 30% en los informes aislados.

A dosis de dos gramos al día o por encima puede producirse precipitados biliares sintomáticos. En caso de que los pacientes presentan síntomas, se recomienda el tratamiento no quirúrgico y la discontinuación de ceftriaxona debe ser considerado. La evidencia sugiere precipitados biliares suelen desaparecer una vez que la ceftriaxona se ha detenido. El riesgo de precipitados biliares puede ser aumentado por una mayor duración del tratamiento de 14 días, la insuficiencia renal, deshidratación o nutrición total parenteral total.

Páncreas

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

Efectos locales

Raras ($\geq 0,01\%$ - $<0,1\%$): Dolor o molestias pueden ser experimentados en el sitio de la inyección intramuscular inmediatamente después de la administración, pero por lo general se toleran bien y son transitorios. La inyección intramuscular sin solución de lidocaína es dolorosa. Flebitis local rara vez se ha producido después de la administración intravenosa, pero puede ser minimizado mediante inyección lenta durante al menos de 2 a 4 minutos.

Influencia en las pruebas de diagnóstico

En los pacientes tratados con ceftriaxona prueba de Coombs rara vez puede llegar a ser falso positivo. La Ceftriaxona, al igual que otros antibióticos, puede dar lugar a pruebas falsas positivas para galactosemia.

Del mismo modo, 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 la terapia con ceftriaxona debe realizarse enzimáticamente.

Posología y método de administración:

La ceftriaxona se puede administrar por inyección intramuscular profunda, o como una inyección intravenosa lenta, después de la reconstitución de la solución de acuerdo con las

instrucciones dadas a continuación. La dosificación y modo de administración deben ser determinados por la gravedad de la infección, la susceptibilidad del organismo causal y la condición del paciente. Bajo la mayoría de circunstancias, una dosis una vez al día o, en las indicaciones especificadas, una dosis dará resultados terapéuticos satisfactorios.

Los diluyentes que contengan calcio, (por ejemplo, solución de Ringer o solución de Hartmann), no se debe utilizar para reconstituir los viales ceftriaxonas o para diluir además un vial reconstituido para administración IV porque un precipitado puede formar. La precipitación de ceftriaxona-calcio también se puede ocurrir cuando la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contengan calcio en la misma línea de la administración IV. Por lo tanto, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio no deben mezclarse o administrarse simultáneamente.

La inyección intramuscular: 1g de ceftriaxona debe disolverse en 3,5 ml de 1% de lidocaína inyección BP. La solución debe administrarse por inyección intramuscular profunda. Dosis mayores a 1 g se debe dividir y se inyecta en más de un sitio.

La inyección Intravenosa: 1 g de ceftriaxona debe disolverse en 10 ml de agua para inyecciones PhEur. La inyección debe administrarse durante al menos de 2 a 4 minutos, directamente en la vena o por medio del tubo de una infusión intravenosa.

Adultos y niños de 12 años y más:

Dosis terapéutica estándar: 1g una vez al día.

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

La duración de la terapia varía de acuerdo con el curso de la enfermedad. Al igual que con la terapia antibiótica, en general, la administración de ceftriaxona debe continuarse por un mínimo de 48 a 72 horas después de que el paciente permanezca sin fiebre o se ha obtenido evidencia de erradicación bacteriana.

Gonorrrea aguda, sin complicación: Una dosis de 250mg por vía intramuscular debe administrarse. La administración simultánea de probenecid no está indicada.

Profilaxis perioperatoria: Por lo general, una dosis de 1g dado por intramuscular o por inyección intravenosa lenta. En la cirugía colorrectal, 2g deben administrarse por vía intramuscular (en dosis divididas en diferentes sitios de inyección), por inyección intravenosa lenta o por infusión intravenosa lenta, en conjunción con un agente adecuado contra las bacterias anaeróbicas.

Ancianos: Estas dosis no requieren modificación en los pacientes de edad avanzada, que la función renal y hepática son satisfactorias (ver el siguiente).

En el recién nacido, la dosis intravenosa debe administrarse más de 60 minutos para reducir el desplazamiento de la bilirrubina de la albúmina, lo que reduce el riesgo potencial de la encefalopatía bilirrubina (ver Advertencia y precauciones especiales de uso).

Los niños menores de 12 años

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

Hasta 80 mg / kg de peso corporal al día se puede dar en las infecciones graves, excepto en los recién nacidos prematuros, donde no se debe exceder una dosis diaria de 50 mg / kg. Para los niños con pesos corporales de 50 kg o más, se debe usar la dosis habitual. Las dosis de 50 mg / kg o más deben administrarse por infusión intravenosa lenta durante al menos 30 minutos. Dosis superiores a 80 mg / kg de peso corporal se debe evitar debido al aumento del riesgo de precipitados biliares.

En niños con dosis mayores de 50 mg/kg de peso debe utilizarse la infusión con una duración mayor de 30 minutos.

El producto puede ser reconstituido con solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5%, glucosa 10% y agua para preparaciones inyectables.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente y la solución residual debe desecharse.

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

En pacientes con daño hepático no hay necesidad de reducir la dosis siempre que la función renal esté intacta.

En la insuficiencia de renal grave acompañada de insuficiencia hepática, la concentración plasmática de ceftriaxona debe determinarse a intervalos regulares y dosis ajustadas.

En los pacientes sometidos a diálisis, no se requiere dosis suplementaria adicional según la diálisis. Las concentraciones plasmáticas deben ser monitorizadas, sin embargo, para determinar si los ajustes de dosis son necesarios, ya que la velocidad de eliminación en estos pacientes puede ser reducida.

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 además a un vial reconstituido para administración IV porque un precipitado puede formar.

La precipitación de ceftriaxona calcio también puede ocurrir cuando la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contengan calcio que en la misma línea de la administración IV. Ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones IV que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio como la nutrición parenteral a través de un sitio-Y.

Sin embargo, en los pacientes distintos de los recién nacidos, ceftriaxona y soluciones que contengan calcio se pueden administrar secuencialmente, de una y otra, si las líneas de infusión se enjuagan a fondo entre infusiones con un fluido compatible. Los estudios in vitro utilizando plasma de adultos y neonatal de sangre de cordón umbilical demostrando que los recién nacidos tienen un mayor riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

La eliminación de ceftriaxona no se altera por el probenecid.

Antibióticos aminoglucósidos y diuréticos: Sin deterioro de la función de renal se ha observado hasta el momento después de la administración simultánea de grandes dosis de ceftriaxona y diuréticos potentes (por ejemplo furosemide). No hay evidencia de que la ceftriaxona aumenta la toxicidad renal de los aminoglucósidos.

Alcohol: Un efecto similar a la de disulfiram se ha demostrado después de la ingestión de alcohol posterior a la administración de ceftriaxona. Ceftriaxona no contiene un resto N-methylthiotetrazole asociado con la posible intolerancia etanol y problemas de sangrado de algunas otras cefalosporinas.

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

Anticoagulantes: Como ceftriaxona tiene una cadena lateral N-methylthiotriazine, que podría tener el potencial de causar hipoprotrombinemia, lo que resulta en un mayor riesgo de hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes.

Anticonceptivos orales: Ceftriaxona puede afectar negativamente a la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales. En consecuencia, es recomendable utilizar (no hormonales) medidas anticonceptivas adicionales durante el tratamiento y en el mes después del tratamiento.

Sobre la base de informes de la literatura, ceftriaxona es incompatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol y aminoglucósidos.

Interferencia con Pruebas de laboratorio:

En los pacientes tratados con ceftriaxona, la prueba de Coombs en raros casos puede ser falsos positivos.

La Ceftriaxona, al igual que otros antibióticos, puede dar lugar a pruebas de falsos positivos para la galactosemia. Del mismo modo, los métodos no enzimáticos tales como los métodos de reducción de cobre (Benedict, Fehling o Clinitest) para la determinación de glucosa en orina pueden dar resultados falsos positivos. Por esta razón, la determinación de glucosa en orina durante la terapia con ceftriaxona debe llevarse a cabo enzimáticamente.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. La seguridad en el embarazo humano no ha sido establecida. Los estudios de reproducción en animales no han mostrado evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad o efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina, el nacimiento o el desarrollo perinatal y postnatal. En los primates, no se han observado embriotoxicidad o teratogenicidad. Por lo tanto, ceftriaxona no debe utilizarse durante el embarazo salvo que se indique absolutamente.

Lactancia: Las bajas concentraciones de ceftriaxona se excretan en la leche humana. Se debe tener precaución cuando ceftriaxona se administra a una mujer lactante.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La ceftriaxona se ha asociado con mareos, lo que puede afectar la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Sobredosis:

En el caso de sobredosis pueden ocurrir de náuseas, vómitos, diarrea y convulsiones. La Concentración de ceftriaxona no puede reducirse por hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existe un antídoto específico.

El tratamiento es sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

La Ceftriaxona tiene la actividad bactericida resultante de la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana en última instancia conduce a la muerte de celular. La Ceftriaxona es estable a una amplia gama de β -lactamasas bacterianas

Mecanismo de resistencia

La Ceftriaxona es estable a una amplia gama de beta-lactamasas tanto Gram-positivas como Gram-negativas, incluyendo las que son capaces de hidrolizar derivados de penicilina generación avanzada y otras cefalosporinas. Resistencia a la ceftriaxona está codificado principalmente por la producción de algunas enzimas hidrolizantes beta-lactámicos (incluyendo carbapenemasas y algunos ESBL), especialmente en los organismos Gram-negativos. Para los organismos Gram-positivas tales como *S. aureus* y *S. pneumoniae*, la resistencia adquirida se codifica principalmente por la pared celular alteraciones sitio de destino. Fuera de las cefalosporinas parenterales avanzadas de generación, generalmente no se encontró resistencia cruzada a otras clases de fármacos.

Los puntos de interrupción

Puntos de corte de CIM actuales utilizados para interpretar los datos de susceptibilidad de ceftriaxona se muestran a continuación. Los valores citados comprenden mg / L (pruebas de CIM).

Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) Puntos de corte de CIM clínicos (V1.1, 31/03/2006)

	Susceptible / Resistente
<i>Enterobacterias</i> ²	1/2
<i>Pseudomonas</i>	--
<i>Acinetobacter</i>	--
<i>Staphylococcus</i> ³	Nota ³
<i>Enterococcus</i>	--
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	0.5/0.5 ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5/2 ⁴
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.12/0.12 ⁴
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Neisseria gonorrhea</i>	0.12/0.12 ⁴
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.12/0.12 ⁴
<i>Gram-negativas, anaerobios</i>	--
<i>Breakpoints1-especies no relacionadas</i> <i>S </> R</i>	1/2

1. Puntos de interrupción de no especies relacionadas se han determinado principalmente sobre la base de el dato de PK / PD y son independientes de las distribuciones de la CMI de especies específicas. Ellos son para uso exclusivo para las especies que no se les ha dado un punto de interrupción específico de la especie y no para aquellas especies en las que no se recomienda la prueba de susceptibilidad (marcado con - o IE en la tabla).

2. Los puntos de corte de cefalosporina para enterobacterias detectarán la resistencia mediada por la mayoría de las BLEE y otros beta-lactamasas clínicamente importantes en enterobacterias.

Sin embargo, algunas cepas productoras de BLEE pueden aparecer susceptibles o intermedio con estos puntos de interrupción. Los laboratorios pueden querer usar una prueba de que las pantallas específicamente para la presencia de BLEE.

3. La susceptibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se infiere de la susceptibilidad de la metilina (excepto la ceftazidima que no se debe utilizar para infecciones estafilocócicas).

4. Las cepas con valores de CIM por encima de la S/I punto de interrupción son muy raras o que todavía no se informan. Las pruebas de identificación y susceptibilidad antimicrobiana en tal aislamiento deben repetirse y si se confirma el resultado del aislado envía a un laboratorio de referencia. Hasta que haya evidencia con respecto a la respuesta clínica para aislados confirmados con el MIC por encima del punto de corte resistente al actual (en cursiva) que debe ser reportado resistente.

- = Pruebas de sensibilidad no se recomienda ya que la especie es un objetivo pobre para la terapia con el fármaco.

IE = No hay suficiente evidencia de que la especie en cuestión es un buen objetivo para la terapia con el fármaco.

RD = Documento justificación listada de datos utilizados por EUCAST para la determinación de los puntos de interrupción.

Susceptibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies e información local sobre la resistencia es deseable, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, el asesoramiento de expertos se debe buscar cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Susceptibilidad de eftriaxona entre especies bacterianas Gram-positivas y Gram-negativas en Europa a partir de enero de 1999 a diciembre de 2001:

Especies frecuentemente sensibles (es decir, la resistencia a <10% en todos los Estados miembros de la UE)

Gram-positivos aerobios:

MSa coagulasa negativa *Staphylococcus spp.* (incluyendo *S. epidermis*) *

MSb *Staphylococcus aureus* *

Grupo B (*Streptococcus agalactiae*)

Streptococcus bovis

Streptococcus pneumoniae *

Estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) *

Streptococcus viridans *

Gram-negativas aerobios:

Citrobacter spp. (incluyendo *C. freundii*)

Escherichia coli *

Haemophilus influenzae (incluyendo beta-lactamasa positivos aislados) c *

Haemophilus para-influenzae *

Klebsiella spp. (incluyendo *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*) *

Moraxella catarrhalis *

Morganella morganii *

Gonorrrea *Neisseria* (incluyendo cepas resistentes aisladas)

Neisseria meningitidis *

Proteus spp. (incluyendo *P. mirabilis* y *P. vulgaris*) *

Salmonella spp. (incluyendo *S. typhimurium*)

Serratia spp. (incluyendo *Serratia marsescens*) *

Shigella spp.

Anaerobios:

Clostridium spp. *

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema (es decir, la resistencia a $\geq 10\%$ en al menos un Estado miembro de la UE)

Gram-negativas aerobios:

Pseudomonas aeruginosa +

Enterobacter spp. (incluyendo *E. aerogenes* y *E. cloacae*) * +

Acinetobacter spp. (incluyendo *A. baumannii* y *A. calcoaceticus*) * +

Anaerobios:

Bacteroides spp. *

Peptostreptococcus spp. *

Organismos intrínsecamente resistentes

Gram-positivas aerobios:

MRd coagulasa negativa *Staphylococcus spp.* (incluyendo *S. epidermidis*)

MRe *Staphylococcus aureus*

Enterococcus spp.

Gram-negativas aerobios:

Listeria monocytogenes

Mycoplasma spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Ureaplasma urealyticum

Otros:

Chlamydia spp.

^aMethicillin-susceptible *Staphylococcus coagulasa negativa*

^bMethicillin susceptible *Staphylococcus aureus*

^cgama No susceptible (no hay puntos de corte resistentes definidos)

^dMethicillin-resistente *Staphylococcus coagulasa negativa*

^eMethicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

* Especies para las que la eficacia de la ceftriaxona se ha demostrado tanto en vitro como en vivo

Especies para las que se han observado altas tasas de resistencia en una o más regiones de la UE

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

La farmacocinética de ceftriaxona se determina en gran parte por su concentración dependiente de la unión a la albúmina plasmática. La libre (no unido) fracción de plasma de la droga en el hombre es aproximadamente 5% sobre la mayor parte de la gama de concentración terapéutica, aumentando a 15% a concentraciones de 300 mg/l. Debido al menor contenido de albúmina, la proporción de ceftriaxona libre en el fluido intersticial es correspondientemente mayor que en el plasma.

Las concentraciones plasmáticas: La media de los picos de las concentraciones después de la inyección intravenosa en bolo son aproximadamente de 120 mg / l según una dosis de

500 mg y aproximadamente de 200 mg / l según una dosis de 1 g; los niveles medios de 250 mg / l se alcanzan después de la infusión de 2 g durante 30 minutos. La inyección intramuscular de 500 mg de ceftriaxona en 1% de inyección lidocaína BP produce media de los picos de concentraciones plasmáticas de 40-70 mg/l en una hora. La biodisponibilidad después de la inyección intramuscular es 100%.

Excreción: La ceftriaxona se elimina principalmente como fármaco inalterado, aproximadamente el 60% de la dosis se excreta en la orina (casi exclusivamente por filtración glomerular) y el resto a través de la vía biliar y tractos intestinales. El aclaramiento plasmático total es de 10-22 ml / min.

El aclaramiento renal es de 5-12 ml / min. Una característica notable de ceftriaxona es su semivida relativamente larga de eliminación plasmática de vida media de aproximadamente ocho horas, lo que hace de dosificación única o una vez al día del medicamento apropiado para la mayoría de los pacientes. La vida media no se ve afectada significativamente por la dosis, la vía de administración o por la administración repetida.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales: En la primera semana de vida, el 80% de la dosis se excreta en la orina; durante el primer mes, está baja a niveles similares a los del adulto. En los lactantes de menos de 8 días la vida media de eliminación promedio suele ser de dos a tres veces más larga que la de los adultos jóvenes.

En las personas de edad avanzada mayores de 75 años, la vida media de eliminación promedio suele ser de dos a tres veces más larga que en el grupo de adultos jóvenes. Al igual que con todas las cefalosporinas, una disminución en la función de renal en los ancianos puede conducir a un aumento en la vida media. La evidencia reunida hasta la fecha con ceftriaxona sin embargo, sugiere que no es necesaria ninguna modificación del régimen de dosificación.

En pacientes con disfunción de renal o hepática, la farmacocinética de ceftriaxona sólo se altera mínimamente y la vida media de eliminación sólo se incrementa ligeramente. Si se deteriora la función de renal por sí sola, la eliminación biliar de la ceftriaxona se aumenta; si se afecta la función del hígado por sí mismo, la eliminación renal se aumenta.

Líquido cefalorraquídeo: La ceftriaxona atraviesa las meninges no inflamadas e inflamadas, alcanzando concentraciones 4-17% de la concentración plasmática simultánea.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2017.