

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CEFTRIAXONA 1 g
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IM e IV
<b>Fortaleza:</b>	1 000 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 50 bulbos de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	CHINA NATIONAL HUACHEN ENERGY GROUP CO., LTD., Jinan, China.
<b>Fabricante, país:</b>	REYOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD, Shandong, China.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-21-025-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	18 de mayo de 2021.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Ceftriaxona (eq. a 1,19 g de ceftriaxona sódica)	1 g
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños, incluyendo neonatos a término:

Meningitis bacteriana, Neumonía adquirida en la comunidad, Neumonía nosocomial, Otitis media aguda, Infecciones intrabdominales, Infecciones complicadas del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), Infecciones de los huesos y articulaciones, Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos. Gonorrea, Sífilis, Endocarditis bacteriana.

Para el tratamiento de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos.

Para el tratamiento de enfermedad de Lyme diseminada (temprana (fase II) y tardía (fase III) en adultos y niños, incluyendo los neonatos desde los 15 días de nacidos.

Para la profilaxis preoperatoria de infecciones en el sitio de la cirugía.

En el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha sea debida a infección bacteriana.

En el tratamiento de pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación con o se sospecha que se asocie a alguna de las infecciones listadas anteriormente.

Ceftriaxona debe coadministrarse con otros antibióticos siempre que el posible rango de bacterias causales no cayera dentro de su espectro. Se deben considerar guías oficiales sobre el uso apropiado de los antibióticos.

### **Contraindicaciones:**

Historia de hipersensibilidad (reacción anafiláctica) a cualquier tipo de  $\beta$ -lactámicos (penicilinas, monobactamasas y carbapenemasas).

Neonatos prematuros hasta 41 semanas post-menstruales (edad gestacional + cronológica)\*. Neonatos a término (hasta los 28 días): con hiperbilirrubinemia, ictericia o quienes son hipoalbumémicos o acidóticos porque esas son condiciones en las que la bilirrubina ligada probablemente sea dañina\*: o si requieren o se sospecha que pueden requerir tratamiento con calcio intravenoso o infusiones que contienen calcio debido al riesgo de precipitación de las sales de calcio-ceftriaxona.

\*Estudios *in vitro* mostraron que la ceftriaxona puede sustituir la bilirrubina de la albúmina sérica en los sitios de unión provocando un posible riesgo de encefalopatía por bilirrubina en estos pacientes.

Las contraindicaciones a la lidocaína se excluyen porque en la inyección intramuscular de ceftriaxona puede usarse como solvente. Las soluciones que contienen lidocaína nunca pueden administrarse intravenosamente.

Contraindicado en neonatos prematuros y a término por el riesgo a desarrollar encefalopatía por bilirrubina.

### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

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

Como con todos los  $\beta$ -lactámicos se han reportado ocasionalmente reacciones de hipersensibilidad serias y fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad severas, debe discontinuarse inmediatamente el tratamiento con ceftriaxona e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas. Antes de iniciar el tratamiento, debe establecerse si el paciente tiene historia de reacciones severas de hipersensibilidad a la ceftriaxona, a otra cefalosporina o a cualquier tipo de agente  $\beta$ -lactámico. Debe usarse con precaución en pacientes con historia de sensibilidad no severa a otros  $\beta$ -lactámicos.

Interacción con productos que contienen calcio:

Se han descrito casos de reacciones fatales con precipitados de calcio-ceftriaxona en pulmones y riñones de neonatos prematuros y a término menores de 1 mes.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de la ceftriaxona en neonatos, lactantes y niños se ha establecido para las dosis prescritas bajo

Posología y Modo de administración.

Los estudios mostraron que la ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, la bilirrubina puede reemplazar a la albúmina del suero.

Este medicamento está contraindicado en neonatos prematuros y a término por el riesgo a desarrollar encefalopatía por bilirrubina. Anemia hemolítica:

Se ha observado anemia hemolítica en pacientes recibiendo cefalosporinas, incluyendo ceftriaxona para inyección.

Se han reportado casos severos, incluyendo fatales, durante el tratamiento con Ceftriaxona en adultos y en niños.

Si un paciente desarrolla anemia mientras está bajo tratamiento con ceftriaxona, debe considerarse el diagnóstico de anemia asociada a cefalosporina y debe discontinuarse hasta que se determine la etiología.

Tratamiento a largo plazo: Durante el tratamiento prolongado debe realizarse hemograma completo a intervalos regulares.

Colitis/ Crecimiento de microorganismos no sensibles: Se han reportado colitis y colitis pseudomembranosa asociadas al antibiótico y el rango de severidad puede ser de leve a amenaza para la vida. Por consiguiente, es importante considerar esta diagnosis en pacientes que hayan presentado diarrea durante o seguido a la administración de ceftriaxona. Deben considerarse la interrupción del tratamiento y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben darse medicamentos que inhiben el peristaltismo. Pueden ocurrir superinfecciones con microorganismos no sensibles como con otros antibióticos.

Insuficiencia hepática y renal severa: Para la seguridad y eficacia en insuficiencia hepática y renal severa se aconseja el monitoreo clínico cerrado.

Interferencia con pruebas serológicas: Como Ceftriaxona puede conducir a resultados falso-positivos en los resultados de pruebas, puede ocurrir interferencia con las pruebas de Coombs. Este medicamento puede también conducir a resultados falso-positivos para galactosemia.

Espectro antibacteriano: La ceftriaxona tiene un espectro de actividad limitado y puede no ser aconsejable su uso como un agente único para el tratamiento de algunos tipos de infecciones, excepto que ya se haya confirmado el patógeno.

Uso de lidocaína: En caso de usarse la solución de lidocaína como solvente, las soluciones de ceftriaxona pueden usarse solamente para inyección intramuscular. Antes del uso, deben considerarse las contraindicaciones a la lidocaína, advertencias y otra información relevante detallada en el Resumen de las Características del Producto de Lidocaína. La solución de lidocaína nunca debe usarse intravenosamente.

Litiasis biliar: Cuando se observan sombras en los sonogramas, debe considerarse la posibilidad de precipitados de calcio-ceftriaxona. Debe tenerse precaución en la población pediátrica particularmente. Tales precipitados desaparecen después de discontinuar la terapia con ceftriaxona. Éstasis biliar:

En pacientes tratados con Ceftriaxona para inyección se han reportado casos de pancreatitis, posiblemente de etiología de obstrucción biliar.

Litiasis renal: Se han reportado casos de litiasis renal, la cual es reversible una vez interrumpida la ceftriaxona. El médico debe considerar su uso en pacientes con historia de litiasis renal o con hipercalcuria, basado en la evaluación riesgo-beneficio específico. Ceftriaxona no es compatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol ni aminoglucósidos.

**Efectos indeseables:**

Los efectos adversos son habitualmente leves y transitorios.

La mayoría de los efectos adversos frecuentes son gastrointestinales: diarrea u, ocasionalmente, náuseas y vómitos; estomatitis y glositis.

Poco frecuentes: erupción cutánea, exantema, prurito, urticaria, edema, reacciones anafilácticas o anafilactoides (por ejemplo, broncoespasmo) y dermatitis alérgica.

En raras ocasiones: reacciones hematológicas (anemia, anemia hemolítica, granulocitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitosis, trastornos de coagulación), aumento de enzimas hepáticas, fiebre medicamentosa, escalofríos, dolor de cabeza, vértigo, mareos, glucosuria, oliguria, hematuria, aumento de la creatinina sérica, precipitados de ceftriaxona cálcica en la vesícula, pancreatitis. Muy raramente se han descrito casos de precipitación renal.

Pueden producirse superinfecciones con levaduras, hongos u otros organismos resistentes. La inyección intramuscular sin lidocaína es dolorosa.

En raras ocasiones, flebitis local tras administración intravenosa. Se han descrito casos aislados de reacciones adversas cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell/necrólisis epidérmica tóxica).

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

En raras ocasiones, se han descrito reacciones adversas graves y en algunos casos fatales en neonatos prematuros o nacidos a término (edad < 28 días) que habían sido tratados con ceftriaxona intravenosa y calcio.

**Posología y modo de administración:**

Modo de Preparación:

Para inyección IM deben disolverse 250 mg de ceftriaxona en 1 ml de solución de lidocaína HCl al 1 % ó 500 mg de ceftriaxona en 2 ml de solución de lidocaína HCl al 1 % ó 1 g en 3,5 ml de solución de lidocaína HCl al 1 %. La solución debe administrarse mediante inyección IM profunda. Las dosis superiores a 1 g deben dividirse e inyectarse en más de un sitio.

Para inyección IV deben disolverse 250 mg de ceftriaxona en 5 ml de agua para inyección ó 500 mg de ceftriaxona en 5 - 10 ml de agua para inyección ó 1 g en 10 ml de agua para inyección. La inyección debe administrarse durante al menos 2 - 4 minutos, directamente en la vena o a través de un tubo de infusión intravenosa.

Para infusión IV deben disolverse 2 g de ceftriaxona en 40 ml de una de las siguientes soluciones libres de calcio: inyección de dextrosa 5 ó 10 %, inyección de cloruro sódico 0,9 %, inyección de cloruro sódico 0,45 % y dextrosa 2,5 %, dextrán 6 % en inyección de dextrosa 5 %, infusión de hidroxietil almidón 6 - 10 %. La infusión debe administrarse durante al menos 30 minutos.

La solución reconstituida debe ser transparente. No utilizar si presenta partículas.

Posología:

Infecciones debidas a organismos susceptibles:

Inyección IM profunda, inyección IV o infusión IV para adultos: dosis estándar de 1 g una vez al día, en infecciones graves, 2 - 4 g habitualmente una vez al día.

Inyección IM profunda, inyección IV o infusión IV para bebés y niños < 50 kg: de 20 a 50 mg/kg al día, en infecciones graves, hasta 80 mg/kg una vez al día. Las dosis de 50 mg/kg o más deben administrarse por infusión intravenosa lenta durante al menos 30 minutos.

Infusión IV (durante 60 minutos) para neonatos: de 20 a 50 mg/kg una vez al día, no sobrepasar los 50 mg/kg.

La duración de la terapia varía según la evolución de la enfermedad. Al igual que para la terapia con antibióticos en general, la administración de ceftriaxona debe prolongarse durante un mínimo de 48 a 72 horas después de que desaparezca la fiebre en el paciente o haya evidencias de la erradicación bacteriana.

Gonorrea no complicada:

Inyección IM profunda para adultos: 250 mg en una única dosis.

Profilaxis quirúrgica:

Dosis única de 1 g mediante inyección IM profunda o inyección IV (durante al menos 2 - 4 minutos) 30 - 90 minutos antes de la cirugía. En cirugía colorrectal, 2 g mediante inyección IM profunda (dividido en dos sitios de inyección) o inyección IV (durante al menos 2 - 4 minutos) o infusión IV, en combinación con un agente adecuado contra las bacterias anaerobias.

Ancianos:

No es necesario modificar estas dosis para pacientes ancianos siempre que las funciones renal y hepática sean adecuadas.

Insuficiencia renal y hepática: sólo en casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) debe limitarse la dosis diaria a 2 g o menos.

En pacientes con daño hepático no es necesaria la reducción de la dosis, siempre que la función renal esté intacta.

### **Interacciones e Incompatibilidades:**

Los diluentes que contienen calcio, tales como Solución de Ringer Lactato o Solución de Hartmann no deben usarse para reconstituir el bulbo de Ceftriaxona o diluir adicionalmente un bulbo reconstituido para administración intravenosa porque puede formarse un precipitado.

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede incrementar el efecto anti-vitamina K y el riesgo a sangramientos. Se recomienda que se monitoree frecuentemente el índice normalizado internacional (INR) y se ajuste la posología de anti-vitamina K como corresponde, durante y después del tratamiento con ceftriaxona.

Hay evidencias contradictorias con respecto a un incremento potencial en la toxicidad renal de los aminoglucósidos cuando se usan con cefalosporinas, por lo que, en tales casos, se recomienda el monitoreo cerrado de los niveles de aminoglucósidos (y la función renal) en la práctica clínica.

Se han observado efectos antagonistas en un estudio in vitro con la combinación de Cloranfenicol y Ceftriaxona, se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

En pacientes tratados con Ceftriaxona puede conducir a resultados falso-positivos en los resultados de las pruebas de Coombs.

Este medicamento, al igual que otros antibióticos, puede resultar en resultados falso-positivos para galactosemia.

Los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en la orina pueden dar resultados falso-positivos, por esta razón, la determinación de glucosa en la orina debe hacerse enzimáticamente durante la terapia con ceftriaxona.

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.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Embarazo:

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. Hay datos limitados de uso de ceftriaxona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embrión /fetal y el desarrollo perinatal y postnatal. La ceftriaxona sólo debe administrarse durante el embarazo y en particular durante el primer trimestre si el beneficio sobrepasa a los riesgos.

#### Lactancia:

Ceftriaxona se excreta en bajas concentraciones en la leche materna, pero a dosis terapéutica se anticipa que no tenga efectos en el lactante, aunque no puede excluirse el riesgo de diarrea e infección fúngica de las mucosas. Debe tomarse en cuenta la posibilidad de sensibilización. La lactancia debe discontinuarse o abstenerse del tratamiento con ceftriaxona, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el del tratamiento para la mujer.

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

Se presume que este medicamento es seguro e improbable de producir un efecto.

#### **Sobredosis:**

Síntomas: pueden producirse náuseas, vómitos y diarrea.

Tratamiento: las concentraciones de ceftriaxona no se reducirán mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existe antídoto específico. El tratamiento debe ser sintomático.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: J01DD04.

Grupo farmacoterapéutico: J-Agente antiinfeccioso para uso sistémico. J01-Agentes antiinfecciosos para uso sistémico, J01D-Otros Antibacterianos betalactámicos, J01DD, Cefalosporinas de tercera generación.

Ceftriaxona inhibe la síntesis en la pared celular, seguido a la adhesión de las proteínas ligadas a la penicilina (PBPs). Esto resulta en la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglucano), la cual conduce a la lisis de la célula de la bacteria y muerte.

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

Absorción: Después de la administración intramuscular, el pico promedio de los niveles de ceftriaxona son aproximadamente la mitad de aquellos observados después de la administración intravenosa de una dosis equivalente. La concentración plasmática máxima después de una dosis única intramuscular de 1 g es aproximadamente 81 mg/l y se alcanza en 2 ó 3 horas después de la administración. Después de la administración IV en bolo de 500 mg y 1 g de ceftriaxona, los picos promedio de los niveles de ceftriaxona son aproximadamente 120 y 200 mg/l, respectivamente. Después de la infusión IV de 500 mg, 1 y 2 g de ceftriaxona, los niveles plasmáticos son 80, 150 y 250 mg/l aproximadamente, respectivamente.

Distribución: El volumen de distribución de ceftriaxona es de 7 a 12 litros. Se detectan concentraciones similares a las CMI anteriores de los patógenos más relevantes en los tejidos, incluyendo pulmones, corazón, tracto biliar/hígado, amígdalas, mucosa nasal y oído medio, huesos y en los flúidos cerebrospinal, pleural, prostático y sinovial. En el 8 al 15 % de la administración repetida se ve un incremento de la concentración plasmática pico (C<sub>máx.</sub>); el estado de equilibrio se alcanza dentro de 48 a 72 horas en la mayoría de los casos, dependiendo de la vía de administración. La ceftriaxona penetra en las meninges, siendo mayor la penetración cuando éstas se inflaman. Se reportan concentraciones promedio pico de ceftriaxona en el FCE en pacientes con meningitis bacteriana de hasta el 25 % de los niveles del plasma, comparado al 2 % en pacientes con las meninges inflamadas. Las concentraciones promedio pico de ceftriaxona en el FCE se alcanzan

aproximadamente de 4 a 6 horas después de inyección IV. La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en bajas concentraciones en la leche materna.

Unión a las proteínas: Se liga reversiblemente a la albúmina. La unión a las proteínas del plasma es de alrededor el 95 % a las concentraciones plasmáticas por debajo de 100 mg/l. La unión se satura y la porción ligada disminuye con el aumento de la concentración (hasta el 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 la ceftriaxona total (ligada y no ligada) es de 10 a 22 ml/min. La eliminación renal es de 5 a 12 ml/min. del 50 al 60 % de la ceftriaxona se excreta sin cambios en la orina, primeramente, por filtración glomerular, mientras que de 40 al 50 % se excreta sin cambios en la bilis. La semivida de eliminación en adultos es aproximadamente 8 h.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática: En pacientes con disfunción renal y hepática, la farmacocinética de la ceftriaxona se altera sólo mínimamente con el ligero incremento de la semivida de eliminación (menos del doble), incluso en pacientes con la función renal afectada severamente.

En pacientes con daño hepático, la semivida de eliminación no aumenta debido al incremento compensatorio en el aclaramiento renal. Esto también se debe a un aumento en la fracción de ceftriaxona libre en el plasma, contribuyendo al aumento paradójico observado en el aclaramiento del medicamento total, con un aumento en el volumen de distribución paralelamente al del aclaramiento total.

Población geriátrica: En ancianos mayores de 75 años, la semivida de eliminación promedio es usualmente de 2 a 3 veces la de los adultos jóvenes.

Población infantil: La semivida de la ceftriaxona se prolonga en los neonatos. Del nacimiento a los 14 días de nacidos, los niveles de ceftriaxona libre pueden aumentarse adicionalmente por factores tales como, filtración glomerular reducida y unión a las proteínas alterada. Durante la niñez, la vida media es más baja que en los neonatos o adultos. El aclaramiento del plasma y el volumen de distribución de ceftriaxona total son mayores en neonatos, lactantes y niños que en los adultos.

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

Use tan pronto como sea practicable después de la reconstitución.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 18 de mayo de 2021.