

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CEFLALIX® 1 g Polvo para Solución Inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Ceftriaxona sódica..... 1.193 g

(Equivalente a Ceftriaxona 1 g)

Sin excipientes.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Solución Inyectable

### 4. INFORMACIÓN CLÍNICA

#### 4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La ceftriaxona está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones, que son causadas por microorganismos sensibles a la ceftriaxona y cuando es necesario un tratamiento parenteral (*Ver Propiedades farmacodinámicas*):

- Sepsis
- Meningitis bacteriana
- Infecciones óseas o articulares
- Infecciones de la piel o tejidos blandos
- Neumonía

La ceftriaxona está indicada para la profilaxis perioperatoria en pacientes con cierto riesgo de infecciones postoperatorias graves (*Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Dependiendo del tipo de cirugía y del espectro esperado de patógenos, la ceftriaxona puede utilizarse en combinación con un agente antimicrobiano apropiado con cobertura anaerobia adicional.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No utilice diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir viales de ceftriaxona o para diluir aún más un vial reconstituido para administración intravenosa porque se puede formar un precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio también puede ocurrir cuando se mezcla ceftriaxona con soluciones que contienen calcio en la misma línea de administración intravenosa. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan 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 neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse secuencialmente si las vías de infusión se lavan completamente entre infusiones con un líquido compatible (*Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

No se han notificado interacciones entre ceftriaxona y productos orales que contienen calcio ni interacciones entre ceftriaxona intramuscular y productos que contienen calcio (IV u orales).

#### Neonatos:

Los neonatos hiperbilirrubinémicos, especialmente los prematuros, no deben ser tratados con ceftriaxona inyectable (*Ver Contraindicaciones*). La ceftriaxona está contraindicada en neonatos si requieren (o se espera que requieran) tratamiento con soluciones IV que contengan calcio, incluidas infusiones continuas que contengan calcio, como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio (*Ver Contraindicaciones*).

#### Pacientes pediátricos:

Para el tratamiento de infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg administrado una vez al día (o en dosis divididas en partes iguales dos veces al día). La dosis diaria total no debe superar los 2 gramos.

Para el tratamiento de infecciones graves diversas distintas de la meningitis, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg, administrada en dosis divididas cada 12 horas. La dosis diaria total no debe superar los 2 gramos.

En el tratamiento de la meningitis, se recomienda que la dosis terapéutica inicial sea de 100 mg/kg (sin superar los 4 gramos). A partir de entonces, se recomienda una dosis diaria total de 100 mg/kg/día (sin superar los 4 gramos diarios). La dosis diaria puede administrarse una vez al día (o en dosis divididas en partes iguales cada 12 horas). La duración habitual del tratamiento es de 7 a 14 días

#### **Dosis normal**

- Adultos y adolescentes mayores de 12 años con un peso corporal  $\geq$  50 kg:  
La dosis habitual es de 1 a 2 g de ceftriaxona, administrados una vez al día (cada 24 horas).
- Niños de 2 a 12 años y con un peso corporal < 50 kg:  
La dosis diaria recomendada es de 20-50 mg por kg de peso corporal, cada 24 horas. En infecciones graves, nunca debe superarse la dosis diaria de 80 mg/kg de peso corporal, excepto en caso de meningitis (*Ver Recomendaciones especiales para la dosis*).
- Los niños con un peso corporal  $\geq$  50 kg:  
La dosis normal que reciben es igual al utilizado para los adultos, una vez al día (*Ver arriba*).
- Pacientes de edad avanzada:  
Para los pacientes de edad avanzada, las recomendaciones posológicas son las mismas que para los adultos, sin cambios.

Grupo etario	Dosis normal	Frecuencia
Niños de 2 a 12 años < 50 kg	20-80 mg/kg	Una vez al día
Adolescentes de 12 a 17 años $\geq$ 50 kg	1-2 g	Una vez al día
Adultos $\geq$ 17 años	1-2 g	Una vez al día
Pacientes de edad avanzada	1-2 g	Una vez al día

#### **Recomendaciones especiales para la dosis:**

- Meningitis:  
El tratamiento se inicia con 100 mg por kg de peso corporal una vez al día, sin exceder de 2 g al día. Después de determinar la sensibilidad del microorganismo, la dosis debe reducirse adecuadamente.
- Profilaxis perioperatoria:  
La dosis diaria normal de ceftriaxona debe administrarse 30-90 minutos antes de la intervención quirúrgica. Una única administración suele ser suficiente.
- Insuficiencia renal:  
En pacientes con insuficiencia renal no se requiere que se ajuste la dosis de ceftriaxona, siempre que la función hepática sea normal. En la insuficiencia renal con una depuración de creatinina reducida de < 10 mL/minuto, la dosis diaria de ceftriaxona no debe exceder 2 g en pacientes adultos.
- Insuficiencia hepática:  
En pacientes con una enfermedad hepática, si su función renal es normal, la dosis no necesita ser modificada (*Ver Reacciones adversas*). En caso de pacientes con insuficiencia renal y hepática graves coexistentes, las concentraciones plasmáticas de ceftriaxona deben ser monitorizadas regularmente y la dosis ajustada de forma adecuada para niños y adultos (*Ver advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas*).
- Hemodiálisis o diálisis peritoneal:  
Como la ceftriaxona puede ser sometido mediante diálisis solo en una pequeña cantidad, no existe necesidad de una dosis adicional de ceftriaxona después de una diálisis. No obstante, las concentraciones séricas deben ser monitorizadas, para determinar cuáles son los ajustes de dosis necesarios, debido a que la tasa de eliminación en estos pacientes puede ser reducida.

#### **Duración del tratamiento:**

La duración normal del tratamiento depende de las características de la infección. Normalmente la administración de ceftriaxona debe ser continuada durante al menos 48 a 72 horas, después de la normalización de la temperatura corporal y la obtención de evidencia de la erradicación de la bacteria. Recomendaciones posológicas para indicaciones especiales deben ser consideradas.

#### **Forma de administración**

CEFLALIX® 1 g Polvo para Solución Inyectable debe administrarse mediante inyección intramuscular, después de reconstituir la solución de acuerdo con las instrucciones que se indican a continuación (*Ver Precauciones especiales de eliminación y manipulación*).

La dosis y el método de administración deben determinarse en función de la gravedad y el lugar de la infección, la susceptibilidad del microorganismo causante y la edad y el estado del paciente.

El modo de administración intramuscular sólo debe utilizarse en situaciones clínicas excepcionales (*Ver Contraindicaciones*) y debe someterse a una evaluación de riesgos y beneficios. Para las inyecciones intramusculares, deben seguirse las recomendaciones especiales descritas a continuación y en *Precauciones especiales de eliminación y manipulación*.

Para la administración intramuscular de CEFLALIX® 1 g Polvo para Solución Inyectable, disuelta en una solución de clorhidrato de lidocaína, debe ser inyectada profundamente en el músculo glúteo. No debe inyectarse más de 1 g de ceftriaxona en un solo lado del cuerpo. La dosis máxima diaria por administración intramuscular no debe superar los 2 g. Las soluciones de lidocaína NUNCA deben administrarse por vía intravenosa.

#### **Forma de preparación**

Para preparar la inyección intramuscular, CEFLALIX® 1 g Polvo para Solución Inyectable debe disolverse en 3.5 mL de solución de clorhidrato de lidocaína al 1%.

La solución reconstituida debe administrarse mediante una inyección intramuscular profunda en un músculo grande (por ejemplo, el músculo glúteo). No se debe administrar más de 1 g de ceftriaxona en un mismo lugar del cuerpo.

Las soluciones en lidocaína NUNCA deben administrarse por vía intravenosa.

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

La solución reconstituida debe agitarse durante 90 segundos para asegurarse la completa disolución de la ceftriaxona.

Las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente.

#### **Vía de administración**

Vía Intramuscular

### **4.3. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en *Lista de excipientes*. CEFLALIX® 1 g Polvo para Solución Inyectable está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a antibióticos betalactámicos.

Debe tenerse en consideración la posibilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas cruzadas en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina.

Los recién nacidos con hiperbilirrubinemia y los recién nacidos prematuros no deben ser tratados con ceftriaxona. Estudios *in vitro* han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de su lugar de unión a la albúmina sérica, existiendo la posibilidad de desarrollar encefalopatía por la bilirrubina en estos pacientes.

La ceftriaxona está contraindicada en:

- Recién nacidos prematuros hasta 41 semanas de edad corregida (semanas de gestación + semanas de vida);
- Recién nacidos a término (hasta 28 días de edad) con ictericia, hipoalbuminemia o acidóticos, ya que estas son situaciones en las que es probable que la fijación de la bilirrubina esté alterada.

Están contraindicadas las inyecciones intramusculares de este medicamento en:

- Niños con edad < 2 años;
- Durante el embarazo y la lactancia.

Las contraindicaciones de la lidocaína deben ser excluidas antes de la inyección intramuscular de la ceftriaxona, cuando la lidocaína es utilizada como solvente.

#### **Neonatos (≤ 28 días):**

Los neonatos hiperbilirrubinémicos, especialmente los prematuros, no deben ser tratados con ceftriaxona inyectable. Los estudios *in vitro* han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica, lo que conduce a un posible riesgo de encefalopatía por bilirrubina en estos pacientes.

La ceftriaxona está contraindicada en neonatos si requieren (o se espera que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas infusiones continuas que contengan calcio, como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio (*Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Dosis y vía de administración*).

Se ha informado de un pequeño número de casos de desenlace fatal en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones en la autopsia en neonatos que recibieron ceftriaxona y líquidos que contenían calcio. En algunos de estos casos, se utilizó la misma vía de infusión intravenosa para la ceftriaxona y los líquidos que contenían calcio y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión intravenosa. Se ha informado de al menos una muerte en un neonato al que se le administró ceftriaxona y líquidos que contenían calcio en diferentes momentos a través de diferentes vías intravenosas; no se observó material cristalino en la autopsia de este neonato. No ha habido informes similares en pacientes que no fueran neonatos.

#### 4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

En infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* por sospechosa o comprobadas, deben considerarse unas tasas elevadas de resistencia para la ceftriaxona (> 60%), por lo menos en algunos países europeos (*Ver Propiedades farmacodinámicas*).

En infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* con sensibilidad comprobada a la ceftriaxona, para evitar resistencias secundarias se requiere una asociación con aminoglucósidos. En las infecciones causadas por otras bacterias, en pacientes con tratamiento de intervención en la fiebre neutropénica, usando ceftriaxona, se debe asociar con un aminoglucósido.

Es necesario tomar precauciones especiales para determinar cualquier otra reacción de hipersensibilidad previa a la penicilina o a otros medicamentos betalactámicos, ya que los pacientes hipersensibles a estos medicamentos también pueden ser hipersensibles a la ceftriaxona (alergia cruzada).

Las reacciones de hipersensibilidad a la ceftriaxona son más frecuentes en pacientes con cualquier otro tipo de reacción de hipersensibilidad o asma bronquial. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad en todos los grados de gravedad hasta el shock anafiláctico (*Ver Reacciones adversas*).

##### Reacciones de hipersensibilidad:

Como ocurre con todos los agentes antibacterianos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones, mortales (*Ver Reacciones adversas*). Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar al síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto del miocardio (*Ver Reacciones adversas*). En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ceftriaxona y deben iniciar las medidas de emergencia adecuadas. Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a la ceftriaxona, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente betalactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftriaxona a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes betalactámicos.

Reacciones adversas cutáneas graves (síndrome de Stevens Johnson o síndrome de Lyell/necrólisis epidérmica tóxica y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)) que pueden poner la vida en riesgo o ser fatales, han sido notificadas en asociación con el tratamiento con ceftriaxona; sin embargo, se desconoce la frecuencia de estos eventos (*Ver Reacciones adversas*).

##### Reacción de Jarisch-Herxheimer (JHR):

En algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden ocurrir reacciones de Jarisch-Herxheimer (JHR) justo después del inicio del tratamiento con ceftriaxona. La JHR es habitualmente una condición autolimitada o puede ser gestionada con tratamiento sintomático. Si tal reacción ocurre, la antibioterapia no debe ser discontinuada.

Las inyecciones de ceftriaxona se deben utilizar con especial precaución en pacientes con diátesis alérgica, ya que las reacciones de hipersensibilidad aparecen rápidamente y progresan de forma más grave después de la inyección intravenosa (*Ver Reacciones adversas*).

Al igual que con otras cefalosporinas, no se puede excluir la posibilidad de shock anafiláctico, incluso si se conocen bien los antecedentes del paciente.

Se ha informado Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los medicamentos antibacterianos, incluida la ceftriaxona, que puede variar en gravedad desde diarrea leve hasta colitis fatal.

El tratamiento con fármacos 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 DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colectomía. Se debe considerar DACD en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un análisis cuidadoso de la historia clínica, ya que se ha informado que DACD ocurre dos meses después de la administración de medicamentos antibacterianos.

Si se sospecha o confirma DACD, puede ser necesario suspender el uso de antibióticos no dirigidos contra *C. difficile*. Según esté clínicamente indicado, se debe establecer control de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos, tratamiento con antibióticos para *C. difficile* y evaluación quirúrgica.

Durante el tratamiento prolongado está indicada la monitorización de la función renal y hepática y de los parámetros hematológicos en intervalos regulares (*Ver Reacciones adversas*). En insuficiencia renal grave acompañada de insuficiencia hepática, es necesaria una reducción de la dosis como se describe en *Dosis y vía de administración*.

En caso de insuficiencia renal y hepática simultáneas, se deben controlar los niveles séricos de ceftriaxona a intervalos regulares.

Cada administración de un antibiótico puede provocar un incremento de patógenos resistentes al principio activo utilizado. Se deben vigilar los signos de infecciones secundarias causadas por dichos patógenos (incluidos *Candida* y hongos). Las infecciones secundarias deben tratarse adecuadamente.

Al igual que con otros antibióticos, pueden producirse sobreinfecciones por microorganismos no sensibles.

Se han detectado sombras en las ecografías de la vesícula biliar, que se han confundido con cálculos biliares, generalmente después de dosis superiores a la dosis normal recomendada. Estas sombras son precipitados cálcicos de ceftriaxona, que desaparecen al suspender por completo el tratamiento con ceftriaxona. Estos hallazgos rara vez se asociaron con síntomas. En casos sintomáticos se recomienda control conservador no quirúrgico.

La interrupción del tratamiento con ceftriaxona en casos sintomáticos debe realizarse a criterio del médico.

La ceftriaxona puede precipitar en los riñones cuando se administra en dosis diarias elevadas y en presencia de otros factores de riesgo (*Ver Reacciones adversas*). Esta situación puede provocar insuficiencia renal y anuria, esto es reversible con la interrupción del tratamiento.

Se han notificado casos raros de pancreatitis, posiblemente debido a obstrucción biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona. La mayoría de los pacientes tenían factores de riesgo de estasis biliar y sedimento biliar, por ejemplo: terapia significativa previa, enfermedad grave y nutrición parenteral total. No se puede excluir el papel del precipitado de bilis relacionado con la ceftriaxona como desencadenante. En insuficiencia renal y hepática grave, es necesaria una reducción de la dosis según lo recomendado (*Ver Dosis y vía de administración*).

La seguridad y eficacia de ceftriaxona en recién nacidos, lactantes y niños se ha establecido en las dosis descritas en *Dosis y vía de administración*. Los estudios han demostrado que la ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica.

Las cefalosporinas, como clase, tienden a absorberse en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos y reaccionan directamente con los anticuerpos contra el fármaco para producir una prueba de Coombs positiva y, ocasionalmente, anemia hemolítica moderada. En este sentido, puede haber una reacción cruzada con las penicilinas.

#### **Encefalopatía:**

Se ha notificado encefalopatía con el uso de ceftriaxona (*Ver Reacciones adversas*), especialmente en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal grave (*Ver Dosis y vía de administración*) o enfermedades del sistema nervioso central. Si se sospecha encefalopatía asociada a ceftriaxona (por ejemplo: disminución del nivel de conciencia, alteración del estado mental, mioclonías, convulsiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento con ceftriaxona.

Cuando se utiliza lidocaína como disolvente, las soluciones de ceftriaxona sólo pueden utilizarse mediante inyección intramuscular. Este medicamento contiene aproximadamente 83 mg de sodio por gramo de ceftriaxona. Esta información debe tenerse en cuenta en pacientes con ingesta controlada de sodio.

**Interacción con productos que contienen calcio:**

Se han llevado a cabo dos estudios *in vitro*, uno con plasma adulto y otro con plasma neonatal de sangre del cordón umbilical, para evaluar la interacción de la ceftriaxona y el calcio. Se utilizaron concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (en exceso de las concentraciones alcanzadas *in vivo* tras la administración de 2 gramos de ceftriaxona infundidos durante 30 minutos) en combinación con concentraciones de calcio de hasta 12 mM (48 mg/dl). La recuperación de ceftriaxona del plasma se redujo con concentraciones de calcio de 6 mM (24 mg/dl) o superiores en plasma adulto, o 4 mM (16 mg/dl) o superiores en plasma neonatal. Esto puede reflejar la precipitación de ceftriaxona-calcio.

**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 aún más un vial reconstituido para administración intravenosa, ya que se puede formar un precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio también puede ocurrir cuando se mezcla ceftriaxona con soluciones que contienen calcio en la misma línea de administración intravenosa. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan 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 neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse secuencialmente una de la otra si las líneas de infusión se enjuagan completamente entre las infusiones con un líquido compatible. Estudios *in vitro* utilizando plasma adulto y neonatal de sangre del cordón umbilical demostraron que los neonatos tienen un mayor riesgo de precipitación de ceftriaxona cálcica.**

**Uso pediátrico:**

Se ha establecido la seguridad y eficacia de la ceftriaxona en neonatos, lactantes y pacientes pediátricos para las dosis descritas en la sección *Dosis y vía de administración*. Los estudios *in vitro* han demostrado que la ceftriaxona, al igual que algunas otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica. La ceftriaxona no debe administrarse a neonatos hiperbilirrubinémicos, especialmente a prematuros (*Ver Contraindicaciones*).

**Renal:**

Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir el esquema posológico especial de cefalosporinas en dosis recomendada y ajuste de dosis. Pueden producirse concentraciones séricas altas y prolongadas de antibióticos a partir de dosis normales en pacientes con reducción transitoria o persistente de la diuresis debido a insuficiencia renal. La dosis diaria total debe reducirse cuando se administra cefalosporinas a dichos pacientes para evitar las consecuencias clínicas, por ejemplo, convulsiones, encefalopatía, asterixis y excitabilidad neuromuscular debido a niveles elevados de antibióticos (sobredosis). La dosis continuada debe determinarse según el grado de insuficiencia renal, la gravedad de la infección y la susceptibilidad del organismo causante.

**4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Hasta la actualidad, no se ha observado ninguna disminución de la función renal tras la administración simultánea de dosis altas de ceftriaxona y diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida). No hay evidencia de que la ceftriaxona aumente la toxicidad renal de los aminoglucósidos.

En un estudio farmacocinético de interacción farmacológica, realizado en voluntarios sanos, no se observó interacción entre ceftriaxona y azitromicina.

En estudios comparativos entre ceftriaxona (en combinación con otros medicamentos) y ertapenem, la ceftriaxona no cambió significativamente el perfil de eventos adversos de ertapenem.

No hubo evidencia de ningún efecto similar al disulfiram debido a la ingesta de alcohol después de la administración de ceftriaxona. La ceftriaxona no tiene un núcleo de N-metiliotetrazol asociado con una posible intolerancia al etanol y problemas de sangrado de otras cefalosporinas.

La eliminación de ceftriaxona no se ve alterada por probenecid.

En un estudio *in vitro*, se observaron efectos antagónicos con la combinación de cloranfenicol y ceftriaxona.

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

En pacientes tratados con ceftriaxona, la prueba de Coombs rara vez puede dar falsos positivos. La ceftriaxona, al igual que otros antibióticos, puede dar un falso positivo en las pruebas de galactosemia. Asimismo, los métodos no enzimáticos para determinar la glucosa en la orina pueden dar resultados falsos

positivos. Por este motivo, durante el tratamiento con ceftriaxona, la determinación de los niveles de glucosa en orina debe realizarse mediante un método enzimático.

Como muchas otras clases de antibióticos, las cefalosporinas suprimen la flora intestinal, en consecuencia, se produce la reducción de la circulación enterohepática de los metabolitos de los estrógenos. Por tanto, la ceftriaxona puede afectar negativamente a la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales. En consecuencia, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos complementarios (no hormonales) durante el tratamiento y en el mes siguiente al mismo.

#### 4.6. EMBARAZO Y LACTANCIA

Las inyecciones intramusculares de este medicamento están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia (*Ver Contraindicaciones*).

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. No se ha establecido la seguridad durante el embarazo humano. Los estudios de reproducción animal no mostraron embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad ni reacciones adversas sobre la fertilidad, el parto o el desarrollo perinatal y posnatal de hombres o mujeres. En primates no se observó embriotoxicidad ni teratogenicidad.

La ceftriaxona se excreta en bajas concentraciones en la leche humana. Es necesaria precaución al administrar ceftriaxona a mujeres lactantes.

#### 4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada ya que la ceftriaxona a veces provoca mareos.

#### 4.8. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones indeseables son generalmente leves y de corta duración.

En esta sección, las reacciones adversas se definen de la siguiente manera:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ );
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );
- Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );
- Muy raras, incluido los casos aislados ( $< 1/10.000$ );

##### **Infecciones e infestaciones:**

*Raras:* Micosis genital.

Pueden desarrollarse sobreinfecciones causadas por microorganismos no sensibles a la ceftriaxona (cándida, hongos y otros microorganismos resistentes). La colitis pseudomembranosa es un efecto adverso raro causado por la infección por *Clostridium difficile* durante el tratamiento con ceftriaxona. En consecuencia, se debe considerar la posibilidad de la enfermedad en pacientes que presentan diarrea después de la administración de un fármaco antibacteriano.

##### **Enfermedades de la sangre y del sistema linfático (alrededor del 2%):**

Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia.

*Frecuencia desconocida:* Se han notificado casos de agranulocitosis ( $< 500/\text{mm}^3$ ), la mayoría de ellos después de 10 días de tratamiento y después de dosis totales de 20 g o más. Se han notificado trastornos de la coagulación como reacciones adversas muy raras.

##### **Enfermedades del sistema inmunológico:**

*Raros:* Reacciones anafilácticas o anafilactoides, p. ejemplo: broncoespasmos.

*Frecuencia desconocida:* Reacción de Jarisch-Herxheimer (frecuencia desconocida) (*Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

##### **Trastornos del sistema nervioso (raras):**

Dolor de cabeza, mareos y temblores.

*Frecuencia rara:* Encefalopatía.

##### **Trastornos del oído y del laberinto (raras):**

Vértigo.

**Trastornos cardíacos:**

**Frecuencia desconocida:** Síndrome de Kounis.

**Enfermedades gastrointestinales (alrededor del 2% de los casos):**

Heces blandas o diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y glositis.

Se han notificado casos aislados de pancreatitis.

**Trastornos hepatobiliares:**

*Frecuencia desconocida:*

- Hepatitis, generalmente reversible tras la interrupción de ceftriaxona;
- Hepatitis colestásica, generalmente reversible tras la interrupción de ceftriaxona (*Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

*Raros:* Aumento de las enzimas hepáticas y precipitación sintomática de sales cálcicas de ceftriaxona en la vesícula biliar.

Se ha observado precipitación de sal de ceftriaxona cálcica en la vesícula biliar, principalmente en pacientes tratados con dosis superiores a la dosis normal recomendada. Estudios prospectivos en niños han demostrado una incidencia variable de precipitación con inyección intravenosa, en algunos estudios superior al 30%. La incidencia parece ser menor con perfusiones más lentas (20-30 minutos). Este efecto es generalmente asintomático, pero en casos raros, la precipitación ha ido acompañada de síntomas clínicos como dolor, náuseas y vómitos. En estos casos se recomienda tratamiento sintomático. La precipitación generalmente es reversible al suspender la ceftriaxona.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Alrededor del 1%):**

Erupción cutánea, dermatitis alérgica, prurito, urticaria y edema.

*Frecuencia desconocida:* Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson o síndrome de Lyell/necrólisis epidérmica tóxica), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (*Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

**Enfermedades renales y urinarias (Raras):**

Aumento de creatinina sérica, glucosuria, hematuria y oliguria.

Se han notificado casos muy raros de precipitación renal, principalmente en niños mayores de 3 años que fueron tratados con dosis diarias altas (p. ejemplo: > 80 mg/kg/día) o con dosis totales superiores a 10 g, y que tenían otros factores de riesgo (p. ejemplo: restricción de líquidos, estar postrado en cama, etc.). El riesgo de formación de precipitados se incrementa en pacientes inmovilizados o deshidratados. Esta aparición puede ser sintomática o asintomática, puede provocar insuficiencia renal y anuria y es reversible tras la interrupción del tratamiento con ceftriaxona.

**Trastornos generales y cambios en el lugar de administración:**

*Raros:* Fiebre.

La inyección intramuscular sin solución de lidocaína es dolorosa.

**Reacciones del sistema nervioso central reportadas en <1% de los pacientes:**

Dolor de cabeza, mareos, parestesia, alucinaciones y letargo. Ha habido informes de secuelas neurológicas que incluyen temblor, mioclonía, convulsiones, encefalopatía y coma en pacientes con insuficiencia renal en quienes la dosis de cefalosporinas no se ha reducido adecuadamente. Se han notificado convulsiones con varias cefalosporinas.

**Pruebas diagnósticas complementarias:**

En pacientes tratados con ceftriaxona, la prueba de Coombs, rara vez, puede dar falsos positivos.

La ceftriaxona, al igual que otros antibióticos, puede dar un falso positivo en las pruebas de galactosemia. Asimismo, los métodos no enzimáticos para determinar la glucosa en la orina pueden dar resultados falsos positivos. Por este motivo, durante el tratamiento con ceftriaxona, la determinación de los niveles de glucosa en orina debe realizarse mediante un método enzimático.

**Experiencia post-comercialización:**

Además de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos, se han notificado las siguientes experiencias adversas durante la práctica clínica en pacientes tratados con ceftriaxona. Los datos son generalmente insuficientes para permitir una estimación de la incidencia o para establecer la causalidad. Se ha notificado un pequeño número de casos de desenlaces fatales en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones durante la autopsia en neonatos que recibieron ceftriaxona y líquidos

que contenían calcio. En algunos de estos casos, se utilizó la misma vía de infusión intravenosa tanto para ceftriaxona como para líquidos que contenían calcio y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión intravenosa. Se ha notificado al menos una muerte en un neonato al que se le administró ceftriaxona y líquidos que contenían calcio en diferentes momentos a través de diferentes vías intravenosas; no se observó material cristalino en la autopsia de este neonato. No ha habido informes similares en pacientes que no fueran neonatos.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: [ftvigilancia@labot.com.pe](mailto:ftvigilancia@labot.com.pe), Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

#### **4.9. SOBREDOSIS**

En caso de sobredosis, pueden producirse náuseas, vómitos y diarrea. La concentración de ceftriaxona no puede reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existe un antídoto específico. El tratamiento es sintomático.

#### **Signos y síntomas:**

- Se ha producido sobredosis en pacientes con insuficiencia renal. Las reacciones han incluido actividad convulsiva, encefalopatía, asterixis y excitabilidad neuromuscular.
- Los pacientes que reciben una sobredosis aguda deben ser observados cuidadosamente y recibir tratamiento de apoyo.
- En presencia de insuficiencia renal, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal pueden ayudar a eliminar las cefalosporinas del cuerpo.
- Se informa que la administración de grandes dosis de cefalosporinas parenterales puede provocar mareos, parestesias y dolores de cabeza. Pueden ocurrir convulsiones después de una sobredosis con algunas cefalosporinas, particularmente en pacientes con insuficiencia renal en quienes es probable que se produzca acumulación.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Grupo farmacoterapéutico: 1.1.2.3 Medicamentos antiinfecciosos. Antibacterianos. Cefalosporinas. Cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD04

#### Mecanismo de acción

La ceftriaxona tiene actividad bactericida que resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. La ceftriaxona tiene un alto grado de estabilidad en presencia de betalactamasas producidas por bacterias Gram-negativas y Gram-positivas.

Se han detectado in vitro los efectos sinérgicos de la ceftriaxona y los aminoglucósidos sobre determinadas bacterias Gram-negativas.

#### Mecanismo de resistencia

La ceftriaxona es activa contra organismos que producen algunos tipos de betalactamasas, p. ejemplo: TEM 1. Sin embargo, es inactivado por betalactamasas que pueden hidrolizar eficientemente a las cefalosporinas, como varias de las betalactamasas de amplio espectro y cefalosporinasas cromosómicas (p. ej., enzimas de tipo AmpC). No se puede esperar que la ceftriaxona sea activa contra la mayoría de las bacterias con proteínas transportadoras de penicilina, que tienen una afinidad reducida por los fármacos betalactámicos. La resistencia también puede estar mediada por impermeabilidad bacteriana o bombas de eflujo bacteriano. Más de uno de estos cuatro mecanismos de resistencia puede estar presente en el mismo organismo.

#### Puntos críticos

La concentración mínima inhibidora (CMI, según el Instituto Alemán de Normalización DIN 58940) es de 4 mg/L (sensible) y 32 mg/L (resistente).

Los puntos críticos de CMI, según el Clinical and Laboratory Standards Institute (anteriormente Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico), son 8 µg/mL (sensible), 16-32 µg/mL (intermedio) y 64

µg/mL (resistente) a Enterobacteriaceae y *Staphylococcus* spp. Los valores respectivos para *Streptococcus pneumoniae* son 0.5 µg/mL (sensible), 1 µg/mL (intermedio) y 2 µg/mL (resistente). Los puntos críticos de sensibilidad son 2 µg/mL para *Haemophilus* spp. y 0.25 µg/mL para *Neisseria gonorrhoeae*. Los valores respectivos para anaerobios son 16 µg/mL (sensible), 32 µg/mL (intermedio) y 64 µg/mL (resistente).

#### Microbiología

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es recomendable disponer de información local sobre la resistencia, en particular cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, deberá solicitarse asesoramiento de un experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad de ceftriaxona en al menos algunos tipos de infecciones sea dudosa.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<u>Aerobios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * (MSSA) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<u>Anaerobios Gram-positivos</u> <i>Peptococcus niger</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Citrobacter koseri</i> 1 <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Morganella morganii</i> 1 <i>Neisseria meningitidis</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * 1 <i>Proteus vulgaris</i> 1 <i>Providencia</i> spp. 1 <i>Salmonella</i> spp. 1 <i>Serratia</i> spp. 1 <i>Shigella</i> spp. 1
<b>Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<u>Aerobios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> \$(MSSE)
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Citrobacter freundii</i> 1 <i>Enterobacter</i> spp. 1, 3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> \$2
<b>Microorganismos inherentemente resistentes</b>
<u>Aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA <i>Staphylococcus epidermidis</i> MRSE
<u>Anaerobios Gram-positivos</u> <i>Clostridium difficile</i>

Aerobios Gram-negativos*Acinetobacter* spp.*Achromobacter* spp.*Aeromonas* spp.*Alcaligenes* spp.*Flavobacterium* spp.*Legionella gormanii*Anaerobios Gram-negativos*Bacteroides* spp.Otros*Chlamydia* spp.*Chlamydophila* spp.*Mycobacterium* spp.*Mycoplasma* spp.*Rickettsia* spp.*Ureaplasma urealyticum*

\* Se ha demostrado la eficacia clínica para cepas susceptibles en indicaciones clínicas aprobadas.

§ Especies con susceptibilidad natural intermedia.

1 Algunas cepas producen cefalosporinas y betalactamasas de espectro extendido estables codificadas cromosómicamente, inducibles o deprimidas, que por lo tanto son clínicamente resistentes a las cefalosporinas.

2 En infecciones sospechadas o comprobadas por *Pseudomonas*, es necesaria la asociación con un aminoglucósido.

3 Se ha demostrado eficacia clínica para aislados susceptibles de *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes* en indicaciones clínicas aprobadas.

## 5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La ceftriaxona es una cefalosporina para administración parenteral. La ceftriaxona no se absorbe después de la administración oral.

Después de una dosis de 1 a 2 g, se ha demostrado que las concentraciones permanecen por encima de los valores de CMI para la mayoría de los patógenos que causan infecciones durante más de 24 horas en más de 60 tejidos diferentes (incluidos pulmones, corazón, bilis, conductos, hígado, amígdalas, oído medio, mucosa nasal, huesos) y en diversos fluidos tisulares (incluido el líquido cefalorraquídeo, el líquido pleural, así como el líquido prostático y sinovial).

### Absorción

La ceftriaxona se absorbe completamente después de la administración intramuscular y las concentraciones plasmáticas máximas (alrededor de 80 mg/L) se producen entre 2 y 3 horas después de la administración. Después de una inyección intramuscular de 1 g de ceftriaxona, la concentración sérica fue equivalente a 79.2 µg/mL después de 1.5 horas, y posteriormente a 58.2, 35.5 y 7.8 µg/mL, después de la inyección, en tiempos respectivos de 4, 12 y 24 horas.

### Distribución

La ceftriaxona se distribuye bien en varios compartimentos y también atraviesa la barrera placentaria.

El volumen medio de distribución en adultos sanos es de 0.13 L/kg.

La ceftriaxona se une reversiblemente a la albúmina. La unión es del 95% en concentraciones plasmáticas inferiores a 100 mg/L, y el porcentaje de unión disminuye al aumentar la concentración (hasta el 85% en concentraciones plasmáticas de ceftriaxona de 300 µg/mL).

### Penetración en tejidos concretos

La ceftriaxona penetra en las meninges inflamadas en los niños. Se alcanzaron concentraciones máximas de 18 mg/L en el líquido cefalorraquídeo, después de una dosis intravenosa de 50-100 mg/kg, en aproximadamente 4 horas. En pacientes adultos con meningitis, las concentraciones terapéuticas se alcanzan en 2-24 horas a una dosis de 50 mg/kg.

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna en concentraciones bajas.

Biotransformación

La ceftriaxona no se metaboliza a nivel sistémico, sino que se descompone en el intestino delgado por acción de las bacterias.

Eliminación

En un rango de dosis de 0.15 a 3 g, los valores de la vida media de eliminación varían entre 6 y 9 horas, los valores de aclaramiento plasmático total entre 0.6 – 1.4 L/h y el aclaramiento renal entre 0.3-0.7 L/h.

El 50 - 60% de la ceftriaxona se elimina por la orina, en forma de principio activo inalterado, mientras que el excedente se excreta a través de la bilis en las heces, en forma de metabolitos microbiológicamente inactivos.

La ceftriaxona se concentra en la orina. Las concentraciones en orina son de 5 a 10 veces superiores a las que se encuentran en el plasma.

La ceftriaxona no se puede eliminar mediante diálisis. Esta situación se aplica tanto a la hemodiálisis como a la diálisis peritoneal.

La excreción urinaria se realiza mediante filtración glomerular. No hay secreción tubular. Por este motivo, no se espera que se produzca un aumento de los niveles séricos durante la administración simultánea con probenecid, ni se ha registrado ni siquiera con dosis más altas (p. ejemplo: 1 - 2 g de probenecid).

No linealidad

La farmacocinética de ceftriaxona no es lineal con respecto a la dosis. Esta no linealidad se explica por una reducción dependiente de la concentración en la unión a proteínas plasmáticas, que puede conducir a una mayor distribución y eliminación.

Con excepción de la vida media de eliminación, todos los parámetros farmacocinéticos dependen de la dosis. La dosificación repetida de 0.5 a 2 g produce una acumulación del 15 % al 36 % por encima de los valores de la dosis única.

Grupo de pacientes especiales*Personas mayores de 75 años*

La vida media de eliminación plasmática de ceftriaxona aumenta entre 2 y 3 veces en comparación con los adultos jóvenes.

*Recién nacidos*

En la primera semana de vida, el 80% de la dosis se excreta por la orina; durante el primer mes, este valor desciende a niveles similares a los de los adultos. En lactantes menores de 8 días, la vida media de eliminación media es generalmente de 2 a 3 veces más larga que en adultos jóvenes. En recién nacidos de 3 días, la vida media de la ceftriaxona sérica es de aproximadamente 16 horas, y en recién nacidos de 9 a 30 días, de aproximadamente 9 horas.

*Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática*

Los pacientes con insuficiencia renal tienen una mayor excreción de ceftriaxona en la bilis. Los pacientes con insuficiencia hepática tienen una mayor excreción renal de ceftriaxona. La vida media de eliminación plasmática de ceftriaxona casi no aumenta en este grupo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática tienen una vida media de eliminación plasmática aumentada de ceftriaxona. En el caso de insuficiencia renal terminal, la vida media aumenta claramente y alcanza aproximadamente 14 horas.

**5.3. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

Se ha demostrado que las reacciones adversas (p. ejemplo: trastornos gastrointestinales y nefrotoxicidad) asociadas con dosis parenterales altas de cefalosporinas son reversibles en animales con dosis repetidas. Después de la administración de altas dosis de ceftriaxona a monos y perros, se observó diarrea, formación de cálculos en la vesícula biliar y nefropatía.

La ceftriaxona no tiene efectos sobre la fertilidad o la reproducción.

No se ha demostrado que tenga ninguna actividad mutagénica.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1. LISTA DE EXCIPIENTES**

Sin excipientes.

## 6.2. INCOMPATIBILIDADES

Según la literatura, la ceftriaxona no es compatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol y aminoglucósidos.

Las soluciones que contienen ceftriaxona no deben mezclarse ni añadirse a agentes distintos de los mencionados en *Precauciones especiales de eliminación y manipulación*. En particular, no se deben utilizar disolventes que contengan calcio (por ejemplo, solución de Hartmann o solución de Ringer) para reconstituir viales de ceftriaxona ni para diluir un vial reconstituido para administración intravenosa, ya que se puede formar un precipitado. Ceftriaxona no se debe mezclar ni administrar simultáneamente con soluciones que contengan calcio, incluida la nutrición parenteral total (*Ver Dosis y vía de administración, Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas*).

## 6.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

3 años.

*No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.*

## 6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

Después de abrir el envase, proceder a la reconstitución y de preferencia administrar el producto inmediatamente.

Si la solución reconstituida no se administra inmediatamente, esta es estable física y químicamente durante 6 horas a una temperatura no mayor de 30°C y 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C. Luego de este plazo la solución reconstituida no deberá ser administrada.

*No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.*

*Manténgase fuera del alcance de los niños.*

## 6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón dúplex conteniendo 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50 y 100 viales de vidrio tipo I incoloro con tapón de goma de bromobutilo gris y precinto de aluminio plateado con disco de polipropileno verde.

## 6.6. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este.

## 7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co., Ltd. – China.**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

### DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

## 8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

08 / 2025