

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftriaxona 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

Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños, incluidos los neonatos a término (desde el nacimiento):

- Meningitis bacteriana
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Neumonía nosocomial
- Otitis media aguda
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida pielonefritis)
- Infecciones de huesos y articulaciones
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos
- Gonorrea
- Sífilis
- Endocarditis bacteriana

Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable se puede utilizar:

- Para el tratamiento de ataques agudos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos.
- Para el tratamiento de la enfermedad de Lyme diseminada (fase temprana (estadio II) y fase tardía (estadio III)) en adultos y niños, incluidos neonatos a partir de 15 días de edad.
- Para la profilaxis preoperatoria de las infecciones en la herida quirúrgica.
- Para el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre sospechosa de origen bacteriano.
- En el tratamiento de pacientes con bacteriemia asociada o sospechosa de estar asociada a una de las infecciones mencionadas anteriormente.

La ceftriaxona debe administrarse combinada con otros agentes antibacterianos siempre que las posibles bacterias causales no estén dentro de su espectro (*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

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

4.2. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Toda la información relativa a la dosificación de Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable se proporciona en esta sección. Consulte siempre la información correspondiente a la dosis y vía de administración utilizadas.

Dosis

La dosis depende de la gravedad, la sensibilidad, la localización y el tipo de infección, así como de la edad y la función hepática y renal del paciente.

Las dosis recomendadas en las siguientes tablas corresponden a las dosis generalmente recomendadas para las indicaciones mencionadas a continuación. En casos particularmente graves, se deben considerar las dosis máximas recomendadas.

No utilice diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir viales de Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable 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 1 g Polvo para Solución Inyectable 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 perfusiones 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 1 g Polvo para Solución Inyectable y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse secuencialmente si las vías de perfusión se lavan completamente entre perfusiones con un líquido compatible (*ver Advertencias*).

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

Adultos y niños mayores de 12 años (≥ 50 kg)

| Dosis de ceftriaxona* | Frecuencia de administración** | Indicaciones |
|-----------------------|--------------------------------|---|
| 1-2 g | Una vez al día | Neumonía adquirida en la comunidad |
| | | Ataques agudos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| | | Infecciones intraabdominales |
| | | Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida pielonefritis) |
| 2 g | Una vez al día | Neumonía nosocomial |
| | | Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos |
| | | Infecciones de huesos y articulaciones |
| 2-4 g | Una vez al día | Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre, cuya presunta causa es una infección bacteriana. |
| | | Endocarditis bacteriana |
| | | Meningitis bacteriana |

*En casos de bacteriemia documentada, se debe considerar las dosis máximas recomendadas.

**Se puede considerar la administración dos veces al día (cada 12 horas) cuando se administran dosis superiores a 2 g por día.

Indicaciones para adultos y niños mayores de 12 años (≥ 50 kg) que requieran pautas de administración específicas:

Otitis media aguda

Se puede administrar una única dosis de ceftriaxona de 1-2 g por vía intramuscular. Los datos limitados sugieren que la ceftriaxona puede ser eficaz cuando se administra en dosis de 1-2 g diarios durante 3 días por vía intramuscular en casos de síntomas graves o fracaso del tratamiento previo.

Profilaxis preoperatoria de las infecciones en la herida quirúrgica

2 g en una única dosis preoperatoria.

Gonorrea

500 mg en una única dosis intramuscular.

Sífilis

Las dosis recomendadas generalmente son de 500 mg a 1 g una vez al día aumentando a 2 g una vez al día para la neurosífilis durante 10-14 días. Las dosis recomendadas en la sífilis, también en la neurosífilis, se basan en datos muy limitados. Se deben tener en cuenta las directrices nacionales o locales.

Enfermedad de Lyme diseminada (fase temprana (estadio II) y fase tardía (estadio III))

2 g una vez al día durante 14-21 días.

El tiempo de tratamiento recomendado varía y deben tenerse en cuenta las directrices nacionales o locales.

Población pediátrica: Neonatos, lactantes y niños de 15 días a 12 años (<50 kg)

Niños con un peso corporal de 50 kg o más: administrar la dosis habitual para adultos.

| Dosis de ceftriaxona* | Frecuencia de administración** | Indicaciones |
|-------------------------|--------------------------------|---|
| 50-80 mg/kg | Una vez al día | Infecciones intraabdominales |
| | | Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida pielonefritis) |
| | | Neumonía adquirida en la comunidad |
| | | Neumonía nosocomial |
| 50-100 mg/kg (máx. 4 g) | Una vez al día | Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos |
| | | Infecciones de huesos y articulaciones |
| | | Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre, cuya presunta causa es una infección bacteriana. |
| 80-100 mg/kg (máx. 4 g) | Una vez al día | Meningitis bacteriana |
| 100 mg/kg (máx. 4 g) | Una vez al día | Endocarditis bacteriana |

*En casos de bacteriemia documentada, se debe considerar las dosis máximas recomendadas.

** Se puede considerar la administración dos veces al día (cada 12 horas) cuando se administran dosis superiores a 2 g por día.

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.

Indicaciones para neonatos, lactantes y niños de 15 días a 12 años (<50 kg) que requieran pautas de administración específicas:

Otitis media aguda

Para el tratamiento inicial de la otitis media aguda, se puede administrar una única dosis de ceftriaxona de 50 mg/kg por vía intramuscular. Los datos limitados sugieren que la ceftriaxona puede ser eficaz cuando se administra en una dosis de 50mg/kg durante 3 días por vía intramuscular en casos de síntomas graves o fracaso del tratamiento previo.

Profilaxis preoperatoria de las infecciones en la herida quirúrgica

50-80 mg/kg en una única dosis preoperatoria.

Sífilis

Las dosis recomendadas generalmente son de 75-100 mg/kg (máx. 4 g) una vez al día durante 10-14 días. Las dosis recomendadas en la sífilis, también en la neurosífilis, se basan en datos muy limitados. Se deben tener en cuenta las directrices nacionales o locales.

Enfermedad de Lyme diseminada (fase temprana (estadio II) y fase tardía (estadio III))

50-80 mg/kg una vez al día durante 14-21 días. El tiempo de tratamiento recomendado varía y deben tenerse en cuenta las directrices nacionales o locales.

Población pediátrica: Neonatos de 0-14 días

La ceftriaxona está contraindicada en los neonatos prematuros hasta la edad corregida de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).

| Dosis de ceftriaxona* | Frecuencia de administración | Indicaciones |
|-----------------------|------------------------------|--|
| 20-50 mg/kg | Una vez al día | Infecciones intraabdominales |
| | | Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos |
| | | Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida pielonefritis) |

| Dosis de ceftriaxona* | Frecuencia de administración | Indicaciones |
|-----------------------|------------------------------|---|
| | | Neumonía adquirida en la comunidad |
| | | Neumonía nosocomial |
| | | Infecciones de huesos y articulaciones |
| | | Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre, cuya presunta causa es una infección bacteriana. |
| 50 mg/kg | Una vez al día | Meningitis bacteriana |
| | | Endocarditis bacteriana |

*En casos de bacteriemia documentada, se debe considerar las dosis máximas recomendadas, sin exceder la dosis máxima diaria de 50 mg/kg.

Los neonatos hiperbilirrubinémicos, especialmente los prematuros, no deben ser tratados con Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable (*ver Contraindicaciones*). La ceftriaxona está contraindicada en neonatos si requieren (o se espera que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas perfusiones continuas que contengan calcio, como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio (*ver Contraindicaciones*)

Indicaciones para neonatos de 0-14 días que requieran pautas de administración específicas:

Otitis media aguda

Para el tratamiento inicial de la otitis media aguda, se puede administrar una única dosis de ceftriaxona de 50 mg/kg por vía intramuscular.

Profilaxis preoperatoria de las infecciones en la herida quirúrgica

20-50 mg/kg en una única dosis preoperatoria.

Sífilis

La dosis recomendada generalmente es de 50 mg/kg una vez al día durante 10-14 días. Las dosis recomendadas en la sífilis, también en la neurosífilis, se basan en datos muy limitados.

Se deben tener en cuenta las directrices nacionales o locales.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad. Al igual que con el tratamiento antibiótico en general, la administración de ceftriaxona debe mantenerse durante 48-72 horas después de que haya desaparecido la fiebre del paciente o se haya logrado la erradicación bacteriana.

Pacientes ancianos

No es necesario modificar las dosis recomendadas en los pacientes ancianos siempre que la función renal y hepática sean adecuadas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles no indican que sea necesario ajustar la dosis cuando la insuficiencia hepática es leve o moderada siempre que función renal no se encuentre alterada.

No existen datos de estudios sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal no es necesario reducir la dosis de ceftriaxona, siempre que no se encuentre alterada la función hepática. Solo en casos de insuficiencia renal preterminal (aclaramiento de creatinina < 10 mL/min) la dosis de ceftriaxona no debe superar los 2 g al día.

Los pacientes en diálisis no requieren una dosis adicional después de la diálisis. La ceftriaxona no se elimina en la diálisis peritoneal ni la hemodiálisis.

Se recomienda la monitorización clínica de la seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave

En pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, se recomienda la monitorización clínica de la seguridad y eficacia.

Forma de administración

Administración Intramuscular

Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable se puede administrar mediante inyección intramuscular profunda. Las inyecciones intramusculares deben inyectarse en una gran masa muscular y no exceder 1 g en ningún sitio.

Si el disolvente utilizado es lidocaína clorhidrato 1%, la solución obtenida nunca debe administrarse por vía intravenosa (ver *Contraindicaciones*). Se debe tener en cuenta la información contenida en la ficha técnica de la lidocaína clorhidrato 1%.

Administración Intravenosa y Perfusión Intravenosa

Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable puede administrarse mediante perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos (vía de preferencia) o mediante inyección intravenosa lenta durante 5 minutos.

El disolvente utilizado es Agua estéril para inyección.

En lactantes y niños de hasta 12 años de edad, la inyección intravenosa intermitente de 50 mg/kg o más debe administrarse por perfusión. En neonatos, las dosis intravenosas deben administrarse durante 60 minutos para reducir el posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Debe considerarse la administración intramuscular cuando la vía intravenosa no sea posible o sea menos adecuada para el paciente. Para dosis superiores a 2 g, debe utilizarse la vía intravenosa.

Para la profilaxis preoperatoria de infecciones del sitio quirúrgico, la ceftriaxona debe administrarse 30-90 minutos antes de la cirugía.

Concentraciones para inyección intravenosa: 100 mg/mL.

Concentraciones para perfusión intravenosa: 50 mg/mL.

Vías de administración

Vía Intramuscular / Intravenosa / Perfusión Intravenosa

4.3. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la ceftriaxona, o cualquier otra cefalosporina.
- Antecedentes de hipersensibilidad grave (Por ejemplo: reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (penicilinas, monobactámicos y carbapenémicos).

La ceftriaxona está contraindicada en:

- Recién nacidos prematuros hasta 41 semanas de edad postmenstrual (semanas de gestación + semanas de vida) *
- Neonatos (≤28 días):
 - Con hiperbilirrubinemia, ictericia o hipoalbuminémicos o acidóticos, ya que con estas condiciones la unión de bilirrubina es probable que esté alterada*
 - Si se necesita (o se considera que se va a necesitar) tratamiento con calcio intravenoso, o perfusiones de soluciones que contengan calcio, debido al riesgo de precipitación de una sal de calcio de ceftriaxona (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo, Reacciones adversas e Incompatibilidades*).
 - Los neonatos hiperbilirrubinémicos, especialmente los prematuros, no deben ser tratados con Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable. Los estudios *in vitro* han demostrado que 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 perfusiones 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 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 soluciones que contenían calcio. En algunos de estos casos, se utilizó la misma vía

de perfusión intravenosa para la ceftriaxona y las soluciones que contenían calcio y en algunos se observó un precipitado en la vía de perfusión intravenosa. Se ha informado de al menos una muerte en un neonato al que se le administró ceftriaxona y soluciones 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.

*Los estudios *in vitro* han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus puntos de unión a la albúmina con el posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.

Cuando el disolvente utilizado sea una solución de lidocaína, deberán observarse las contraindicaciones de la lidocaína antes de considerar la administración de ceftriaxona mediante inyección intramuscular (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Consulte la información proporcionada en la ficha técnica de la lidocaína, prestando especial atención a las contraindicaciones.

Las soluciones de ceftriaxona que contienen lidocaína nunca se deben administrar por vía intravenosa.

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con todos los agentes antibacterianos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente con desenlace mortal (ver *Reacciones adversas*).

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arteriospasma coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio (ver Reacciones adversas)).

En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con ceftriaxona y se deben iniciar las medidas de emergencia adecuadas. Antes de iniciar el tratamiento se debe determinar si el paciente tiene antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a la ceftriaxona, otras cefalosporinas o cualquier otro antibiótico betalactámico. Se debe tener precaución al administrar ceftriaxona a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad no graves a otros antibióticos betalactámicos.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (síndrome de Stevens Johnson o síndrome de necrólisis epidérmica tóxica de Lyell y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o causar la muerte, en asociación con el tratamiento con ceftriaxona; sin embargo, se desconoce la frecuencia de estos acontecimientos (ver *Reacciones adversas*).

Interacción con productos que contienen calcio

Se han notificado reacciones mortales con precipitados de ceftriaxona cálcica en pulmones y riñones en neonatos prematuros y a término menores de un mes de edad. Al menos uno de estos neonatos había recibido ceftriaxona y calcio en diferentes momentos de administración y por vías intravenosas separadas. Los datos científicos disponibles no reportan casos confirmados de precipitación intravascular en pacientes que no fueran neonatos tratados con ceftriaxona y soluciones u otros productos con calcio. Estudios *in vitro* han demostrado que el riesgo de precipitación de ceftriaxona cálcica es mayor en neonatos en comparación con otros grupos de edad.

Independientemente de la edad del paciente, la ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, ni siquiera a través de diferentes vías de perfusión o en diferentes lugares de perfusión. Sin embargo, en pacientes mayores de 28 días, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse secuencialmente en sesiones consecutivas, siempre que se utilicen vías de perfusión diferentes o que estas se cambien o se laven completamente entre perfusiones con solución salina normal para evitar la precipitación. En el caso de pacientes que requieren una perfusión continua de nutrición parenteral total (NPT) con calcio, los profesionales sanitarios podrían considerar terapias antibacterianas alternativas que no presenten el mismo riesgo de precipitación. Si el uso de ceftriaxona se considera esencial en pacientes que requieren nutrición parenteral continua, las soluciones de NPT y la ceftriaxona pueden administrarse simultáneamente, aunque a través de vías de perfusión separadas en diferentes lugares. Alternativamente, la perfusión de la solución de NPT puede detenerse mientras dure la perfusión de ceftriaxona y las líneas de perfusión pueden lavarse entre cada administración de las soluciones ((ver *Contraindicaciones, Reacciones adversas, Propiedades farmacocinéticas e Incompatibilidades*).

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 perfundidos 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 perfusiones 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 perfusión se enjuagan completamente entre las perfusiones 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.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de la ceftriaxona en neonatos, lactantes y pacientes pediátricos para las dosis descritas en *Dosis y vías de administración*. Estudios han demostrado que la ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica.

La ceftriaxona está contraindicada en neonatos prematuros y a término con riesgo de desarrollar encefalopatía bilirrubínica (ver *Contraindicaciones*).

Anemia hemolítica inmunomediada

Se ha observado anemia hemolítica inmunomediada en pacientes tratados con antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, incluida la ceftriaxona (ver *Reacciones adversas*). Se han notificado casos graves de anemia hemolítica, incluso con desenlace mortal, durante el tratamiento con ceftriaxona tanto en adultos como en niños.

Si un paciente desarrolla anemia durante el tratamiento con ceftriaxona, debe valorarse el diagnóstico de anemia asociada a las cefalosporinas y suspender la administración de la ceftriaxona hasta que se haya determinado la etiología.

Tratamiento a largo plazo

Durante el tratamiento prolongado se deberá realizar un hemograma completo a intervalos regulares.

Colitis/Proliferación excesiva de microorganismos no sensibles

Se ha notificado colitis asociada a antibacterianos y colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, también con la ceftriaxona, de gravedad variable de leve a potencialmente mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de ceftriaxona (ver *Reacciones adversas*). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con ceftriaxona y administrar un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Se pueden producir superinfecciones con microorganismos no sensibles al igual que con otros agentes antibacterianos.

Insuficiencia hepática y renal graves

En la insuficiencia hepática y renal graves, se recomienda realizar una monitorización clínica de la seguridad y la eficacia (ver *Dosis y vías de administración*).

Interferencia con pruebas serológicas

Puede interferir con el test de Coombs, ya que la ceftriaxona puede producir un falso positivo. La ceftriaxona también puede dar falsos positivos en los test para galactosemia (ver *Reacciones adversas*). Los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en orina pueden dar falsos positivos. Por esta razón, durante la terapia con ceftriaxona la determinación de glucosa en orina debe llevarse a cabo mediante métodos enzimáticos (ver *Reacciones adversas*).

La presencia de ceftriaxona puede reducir erróneamente la glucemia en sangre determinada mediante algunos sistemas de control de la glucosa en sangre. Consulte las instrucciones de uso de cada sistema. En caso necesario se deben usar métodos de análisis alternativos.

Sodio

Este medicamento contiene 83 mg de sodio por cada vial de 1 g, equivalente al 4.15% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Espectro de actividad antibacteriana

El espectro de actividad antibacteriana de la ceftriaxona es limitado, por lo que podría no ser adecuada como monoterapia para el tratamiento de algunos tipos de infección, a menos que se documente la presencia del patógeno (*ver Dosis y vías de administración*). En las infecciones polimicrobianas, cuando los patógenos sospechosos pueden ser resistentes a la ceftriaxona, se debe valorar la administración de un antibiótico adicional.

Uso de lidocaína (solo para vía intramuscular)

Si el disolvente utilizado es una solución de lidocaína, el uso de soluciones de ceftriaxona que contengan este disolvente debe limitarse exclusivamente a la inyección intramuscular. Antes de su uso, deben tenerse en cuenta las contraindicaciones, las advertencias y otra información importante de la lidocaína mencionada en la ficha técnica de la lidocaína (*ver Contraindicaciones*).

Enfermedad de cálculos biliares

Cuando se observen sombras en una ecografía, se debe valorar la posibilidad de que sean precipitados de ceftriaxona-calcio. Se han detectado sombras, que se han confundido con cálculos biliares, en ecografías de la vesícula biliar y se han observado con mayor frecuencia con dosis de ceftriaxona de 1 g al día o más. Se debe tener especial precaución en la población pediátrica. Estos precipitados desaparecen cuando se suspende el tratamiento con ceftriaxona. Ocasionalmente los precipitados de calcio y ceftriaxona se han asociado a síntomas. En los casos sintomáticos se recomienda un tratamiento conservador sin cirugía y el médico debe valorar si suspender el tratamiento con ceftriaxona en función de la evaluación específica de beneficios y riesgos (*ver Reacciones adversas*).

Estasis biliar

Se han notificado casos de pancreatitis, posiblemente debidos a la obstrucción biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona (*ver Reacciones adversas*). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de estasis biliar y barro biliar, como tratamiento intensivo previo, enfermedad grave y nutrición parenteral total. No puede descartarse que la ceftriaxona sea un desencadenante o cofactor de la precipitación biliar.

Cálculos renales

Se han notificado casos de litiasis renal, que es reversible cuando se suspende el tratamiento con ceftriaxona (*ver Reacciones adversas*). En casos sintomáticos se debe realizar una ecografía. El médico debe analizar la conveniencia del uso en pacientes con antecedentes de litiasis renal o con hipercalciuria en función de la evaluación específica de los beneficios y riesgos.

Reacción Jarisch-Herxheimer (JHR)

Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden desarrollar una reacción Jarisch-Herxheimer (JHR) poco después del inicio de la terapia con ceftriaxona. La JHR suele resolverse espontáneamente o puede tratarse sintomáticamente. El tratamiento antibiótico no debe interrumpirse si se produce esta reacción.

Encefalopatía

Se ha notificado encefalopatía con el uso de ceftriaxona (*ver Reacciones adversas*), particularmente en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal grave (*ver Dosis y vías de administración*) o trastornos del sistema nervioso central. Si se sospecha encefalopatía asociada a ceftriaxona (p. ej., disminución del nivel de conciencia, alteración del estado mental, mioclonías, convulsiones), se debe considerar la interrupción de la ceftriaxona.

Renal:

Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir el esquema posológico especial de Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable recomendado en dosis recomendada y ajuste de dosis. Pueden producirse concentraciones sérica 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 Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable a dichos pacientes para evitar las consecuencias clínicas, por ejemplo: Convulsiones, encefalopatía, asterixis y excitabilidad neuromuscular debido a niveles altos 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

No se deben utilizar diluyentes que contengan calcio, (como la solución de Ringer o la solución de Hartmann), para reconstituir los viales de ceftriaxona ni para diluir más un vial reconstituido para la administración intravenosa porque puede formarse un precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio también puede producirse cuando la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contienen calcio en el mismo catéter de administración intravenosa. La ceftriaxona no debe administrarse de forma simultánea con soluciones intravenosas que contengan calcio, por ejemplo, las perfusiones continuas que contienen calcio como las de nutrición parenteral a través de un punto de inyección en Y. Sin embargo, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse secuencialmente si los catéteres se enjuagan bien con un líquido compatible entre perfusiones, excepto en el caso de los neonatos. Los estudios *in vitro* en los que se utilizó plasma de adulto y de neonato de la sangre del cordón umbilical demostraron que los neonatos presentan mayor riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio (*ver Dosis y vía de administración, Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo, Reacciones adversas e Incompatibilidades*).

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede aumentar el efecto antagonista de la vitamina K y el riesgo de hemorragia. Se recomienda controlar con frecuencia la relación normalizada internacional (INR) y ajustar la dosis del antagonista de la vitamina K en función de los resultados, tanto durante como después del tratamiento con ceftriaxona (*ver Reacciones adversas*).

Las pruebas sobre el posible aumento de la toxicidad renal de los aminoglucósidos cuando se usan con las cefalosporinas son contradictorias. En estos casos se debe respetar escrupulosamente el control recomendado del nivel de aminoglucósidos (y de la función renal) en la práctica clínica.

En un estudio *in vitro* se han observado efectos antagonistas con la combinación de cloranfenicol y ceftriaxona. Se desconoce la significación clínica de esta observación.

No existen datos sobre interacciones entre la ceftriaxona y los productos que contienen calcio de administración oral ni sobre interacciones entre la ceftriaxona intramuscular y los productos que contienen calcio (intravenosos u orales).

En los pacientes tratados con ceftriaxona, el test de Coombs puede dar un falso positivo.

La ceftriaxona, al igual que otros antibióticos, puede dar un falso positivo en el test para galactosemia.

Asimismo, los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en orina pueden dar falsos positivos. Por esta razón, durante el tratamiento con ceftriaxona la determinación de glucosa en orina debe llevarse a cabo mediante métodos enzimáticos.

No se ha observado ningún deterioro de la función renal al administrar en el mismo tratamiento amplias dosis de ceftriaxona y diuréticos potentes (p. ej. furosemida) a altas dosis.

La administración simultánea de probenecid no reduce la eliminación de la ceftriaxona.

4.6. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. La información sobre el uso de ceftriaxona en mujeres embarazadas es escasa. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal, perinatal y postnatal (*ver Datos preclínicos de seguridad*). La ceftriaxona solo se debe administrar durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre si el beneficio supera el riesgo.

Lactancia

La ceftriaxona se excreta en la leche materna a concentraciones bajas, pero a las dosis terapéuticas de ceftriaxona, no es previsible que afecte a los lactantes alimentados con leche materna. No obstante, no puede excluirse el riesgo de diarrea y de infección fúngica de las membranas mucosas. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de sensibilización. Se debe decidir si interrumpir la lactancia materna o interrumpir/abstenerse del tratamiento con ceftriaxona, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios sobre reproducción no han arrojado indicios de reacciones adversas sobre la fertilidad masculina o femenina.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA

Durante el tratamiento con ceftriaxona, pueden producirse efectos indeseables (como mareos), que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas (*ver Reacciones adversas*). Los pacientes deben ser precavidos a la hora de conducir o utilizar máquinas.

4.8. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia para la ceftriaxona son eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, erupción cutánea y elevación de las enzimas hepáticas.

Los datos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas de la ceftriaxona se han obtenido en ensayos clínicos.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe utilizando la convención:

- 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 ($< 1/10.000$);
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación de órganos del sistema | Frecuente | Poco frecuente | Rara | No conocida ^a |
|---|--|--|---------------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | | Infección micótica genital | Colitis pseudomembranosa ^b | Superinfección ^b |
| Trastornos cardíacos | | | | Síndrome de Kounis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Eosinofilia Leucocitopenia Trombocitopenia | Granulocitopenia Anemia Trastornos de la coagulación | | Anemia hemolítica ^b Agranulocitosis |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Choque anafiláctico Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Hipersensibilidad ^b Reacciones Jarisch-Herxheimer ^b |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea Mareo | Encefalopatía | Convulsiones |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | | Vértigo |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Broncoespasmo | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea ^b Heces blandas | Náuseas Vómitos | | Pancreatitis ^b Estomatitis Glositis |
| Trastornos hepatobiliares | Elevación de las enzimas hepáticas | | | Precipitación de vesícula biliar ^f Kernicterus neonatal Hepatitis ^c Hepatitis colestásica ^c |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción | Prurito | Urticaria | Síndrome de Stevens Johnson ^b Necrólisis epidérmica tóxica ^b Eritema multiforme Pustulosis |

| Clasificación de órganos del sistema | Frecuente | Poco frecuente | Rara | No conocida ^a |
|---|-----------|--|-------------------------|---|
| | | | | exantematosa generalizada aguda Síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ^b |
| Trastornos renales y urinarios | | | Hematuria Glucosuria | Oliguria Precipitación renal (reversible) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Flebitis Dolor en el punto de inyección Fiebre | Edema Escalofríos | |
| Exploraciones complementarias | | Elevación de la creatinina en sangre | | Falso positivo en test de Coombs ^b Falso positivo en test de galactosemia ^b Falso positivo con métodos no enzimáticos de determinación de la glucosa ^b |

^aBasado en informes postcomercialización. Dado que estas reacciones se notifican sobre la base de informes espontáneos y la población es de tamaño indeterminado, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por eso se clasifica como no conocida.

^bVer Advertencias y precauciones especiales de empleo.

^cNormalmente reversible tras la interrupción del tratamiento con ceftriaxona.

Descripción de algunas reacciones adversas

Infecciones e infestaciones

Los casos de diarrea con el uso de ceftriaxona pueden estar asociados a *Clostridium difficile*. Se debe instaurar un tratamiento adecuado con líquidos y electrolitos (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Precipitación de sales de ceftriaxona-calcio

Ocasionalmente se han notificado reacciones adversas graves y en algunos casos mortales en neonatos prematuros y a término (de menos de 28 días) tratados con ceftriaxona y calcio intravenosos. *Post-mortem* se ha observado precipitación de sales de ceftriaxona-calcio en el pulmón y el riñón. El alto riesgo de precipitación en neonatos se debe a su bajo volumen de sangre y a que la semivida de la ceftriaxona es mayor que en los adultos (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas*).

Se han notificado casos de precipitación renal de ceftriaxona, principalmente en niños mayores de 3 años, tratados con dosis diarias altas (p. ej. ≥ 80 mg/kg/día o con una dosis total superior a 10 gramos) y que presentan otros factores de riesgo (como deshidratación o reposo en cama). Este evento puede ser sintomático o asintomático, puede causar insuficiencia renal y anuria y es reversible al suspender el tratamiento con ceftriaxona (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Se ha observado precipitación de sales de ceftriaxona-calcio en la vesícula biliar, principalmente en pacientes tratados con dosis superiores a la habitual recomendada. En los niños los estudios prospectivos han demostrado distintas incidencias de precipitación con la administración intravenosa - por encima del 30 % en algunos estudios. La incidencia parece ser menor cuando la perfusión es lenta (20 - 30 minutos). Este efecto normalmente es asintomático, pero ocasionalmente la precipitación va acompañada de sintomatología clínica como dolor, náuseas y vómitos. En estos casos se recomienda tratamiento sintomático. La precipitación habitualmente se resuelve al suspender la administración de ceftriaxona (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Reacción del sistema nervioso central reportadas en <1% de los pacientes: Dolor de cabeza, mareos, parestesia y letargo. Ha habido informes de secuelas neurológicas que incluyen temblor, mioclonía, convulsiones, encefalopatías y coma en pacientes con insuficiencia renal en quienes las dosis de cefalosporinas no se han reducido adecuadamente. Se han notificado convulsiones con varias cefalosporinas.

Experiencia postcomercialización

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 1 g Polvo para Solución Inyectable. 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 soluciones que contenían calcio. En algunos de estos casos, se utilizó la misma vía de perfusión intravenosa tanto para ceftriaxona como para soluciones que contenían calcio y en algunos se observó un precipitado en la vía de perfusión intravenosa. Se ha notificado al menos una muerte en un neonato al que se le administró Ceftriaxona 1 g Polvo para Solución Inyectable y soluciones 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, 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

Síntomas

En caso de sobredosis, pueden aparecer síntomas de náuseas, vómitos y diarrea.

Manejo

No es posible reducir las concentraciones de ceftriaxona mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existe un antídoto específico. El tratamiento de la sobredosificación será 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: Antibacterianos para uso sistémico, Cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD04.

Mecanismo de acción

La ceftriaxona inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana después de unirse a las proteínas de unión a la penicilina (PBP). Esto interrumpe la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicanos) y provoca la lisis de las células bacterianas y su muerte.

Resistencia

La resistencia bacteriana a la ceftriaxona puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos:

- Hidrólisis mediante betalactamasas, entre las que se incluyen la betalactamasa de espectro ampliado (BLEA), las carbapenemasas y las de tipo AmpC que pueden ser inducidas o estar desreprimidas de forma estable en ciertas especies bacterianas aeróbicas gramnegativas.
- Descenso de la afinidad de las proteínas transportadoras de penicilina por la ceftriaxona.
- Impermeabilidad de la membrana externa en los microorganismos gramnegativos.
- Bombas de eflujo bacteriano.

Concentraciones críticas

Los puntos de corte de la concentración inhibidora mínima (CIM) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

| Patógeno | Ensayo de dilución (CIM, mg/l) | |
|---|--------------------------------|------------|
| | Sensible | Resistente |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤1 | >2 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | a | a |
| <i>Streptococcus</i> spp. (grupos A, B, C y G) | b | b |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤0.5 ^c | >2 |
| Estreptococos del grupo viridans | ≤0.5 | >0.5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤0.12 ^c | >0.12 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤1 | >2 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤0.12 | >0.12 |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | ≤0.12 ^c | >0.12 |
| Concentraciones críticas no relacionadas con la especie | ≤1 ^d | >2 |

^aSensibilidad inferida por la sensibilidad a la cefoxitina.

^bSensibilidad inferida por la sensibilidad a la penicilina.

^cLas cepas con una CIM de ceftriaxona superior a la concentración crítica son raras y, si se encuentran, deberían volver a analizarse. En caso de confirmarse, deben enviarse a un laboratorio de referencia.

^dLos puntos de ruptura se refieren a una dosis intravenosa diaria de 1 g x 1 y a una dosis alta de al menos 2 g x 1.

Eficacia clínica contra microorganismos patógenos específicos

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 especializado cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad de ceftriaxona en al menos algunos tipos de infecciones sea dudosa.

| <u>Especies frecuentemente sensibles</u> |
|---|
| <u>Aerobios gram positivos</u> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina) [£] |
| <i>Staphylococci</i> coagulasa-negativo (sensible a la meticilina) [£] |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| Estreptococos del grupo Viridans |
| <u>Aerobios gram negativos</u> |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Neisseria gonorrhoea</i> |
| <i>Neisseria meningitidis</i> |
| <i>Proteus mirabilis</i> |

| |
|---|
| <i>Proviencia spp</i> <i>Treponema pallidum</i> |
| Especies inconsistentemente susceptibles (resistencia adquirida $\geq 10\%$) |
| <u>Aerobios gram positivos</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ |
| <u>Aerobios gram negativos</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> |
| <u>Anaerobios</u> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Clostridium perfringens</i> |
| Especies naturalmente resistentes |
| <u>Aerobios gram positivos</u> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Aerobios gram negativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Anaerobios</u> <i>Clostridium difficile</i> |
| <u>Otros</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> |

† Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a la ceftriaxona.

+ Tasa de resistencia >50 % en al menos una región.

% Las cepas que producen ESBL siempre son resistentes.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Administración intramuscular

Tras la inyección intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas medias de ceftriaxona son aproximadamente la mitad del observado tras la administración intravenosa de una dosis equivalente. La concentración plasmática máxima tras una única dosis intramuscular de 1 g es de aproximadamente 81 mg/l y se alcanza 2-3 horas después de la administración.

El área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo después de la administración intramuscular es equivalente a la obtenida tras la administración intravenosa de una dosis equivalente.

Administración intravenosa

Después de la administración intravenosa en bolo de 500 mg y 1 g de ceftriaxona, las concentraciones plasmáticas máximas medias de ceftriaxona son aproximadamente 120 y 200 mg/l respectivamente.

Tras la perfusión intravenosa de 500 mg, 1 g y 2 g de ceftriaxona, las concentraciones plasmáticas de ceftriaxona son aproximadamente 80, 150 y 250 mg/l respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la ceftriaxona es de 7-12 L. Se pueden detectar concentraciones significativamente superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas de la mayoría de patógenos relevantes en tejidos como pulmón, corazón, tracto biliar, hígado, amígdalas, oído medio, mucosa nasal, hueso y en el líquido cefalorraquídeo, pleural, prostático y sinovial.

Se observa un aumento del 8-15 % de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) media con la administración repetida; en la mayoría de los casos el estado estacionario se alcanza a las 48-72 horas dependiendo de la vía de administración.

Penetración en tejidos concretos

La ceftriaxona penetra en las meninges. La penetración aumenta cuando las meninges están inflamadas. Según datos publicados, las concentraciones máximas medias de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana son de hasta el 25 % del nivel plasmático frente al 2 % del nivel plasmático de los pacientes con meninges no inflamadas. Las concentraciones máximas de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo se alcanzan aproximadamente 4-6 horas después de la inyección intravenosa. La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna en concentraciones bajas (*ver Administración durante el embarazo y lactancia*).

Unión a proteínas

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

Biotransformación

La ceftriaxona no se metaboliza a nivel sistémico, sino que es transformada en metabolitos inactivos por la flora intestinal.

Eliminación

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

Pacientes con disfunción renal o hepática

La farmacocinética de la ceftriaxona apenas sufre cambios en caso de disfunción renal o hepática, solo aumenta levemente la semivida (menos del doble), incluso en pacientes con insuficiencia renal grave.

El aumento relativamente moderado de la semivida en la insuficiencia renal se explica por un aumento compensatorio del aclaramiento no renal resultante de una menor unión a las proteínas y el correspondiente aumento del aclaramiento no renal de la ceftriaxona total.

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

Pacientes ancianos

En las personas ancianas mayores a 75 años, la semivida de eliminación media habitualmente es dos o tres veces mayor que entre los adultos jóvenes.

Población pediátrica

La semivida de la ceftriaxona es mayor en los neonatos. Desde el nacimiento hasta los 14 días de edad, el nivel de la ceftriaxona libre puede aumentar más debido a factores como la menor filtración glomerular y la alteración de la unión a las proteínas. Durante la niñez, la semivida es menor que en los neonatos o los adultos.

La eliminación plasmática y el volumen de distribución de la ceftriaxona total son mayores en los neonatos, los lactantes y los niños que en los adultos.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la ceftriaxona es no lineal y todos los parámetros farmacocinéticos principales, excepto la semivida de eliminación, son dependientes de la dosis basándose en la concentración total de fármaco y aumentan de forma menos que proporcional a la dosis. La no linealidad se debe a la

saturación de la unión a las proteínas plasmáticas y, por tanto, se observa con la ceftriaxona plasmática total, pero no con la ceftriaxona libre (no unida).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Al igual que con otros betalactámicos, el índice farmacocinético-farmacodinámico que demuestra la mejor correlación con la eficacia *in vivo* es el porcentaje de tiempo entre la concentración libre del fármaco está por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de ceftriaxona para cada una de las especies diana entre dos administraciones (p. ej. % T > CIM).

5.3. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Existen pruebas de estudios en animales de que las dosis altas de sales de ceftriaxona-calcio han provocado la formación de agregados y precipitados en la vesícula biliar de perros y monos, de carácter reversible. Los estudios en animales no mostraron indicios de toxicidad para la reproducción ni de genotoxicidad. No se realizaron estudios sobre la carcinogenicidad de la ceftriaxona.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Sin excipientes.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Basándose en las publicaciones bibliográficas, la ceftriaxona no es compatible con la ampicilina, la vancomicina, el fluconazol y los aminoglucósidos.

Las soluciones que contienen ceftriaxona no deben mezclarse ni añadirse a otros agentes excepto los mencionados en *Dosis y vías de administración, forma de preparación*. En particular, no deben utilizarse diluyentes que contengan calcio (como la solución de Ringer o la solución de Hartmann), para reconstituir los viales de ceftriaxona ni para diluir más un vial reconstituido para la administración intravenosa porque puede formarse un precipitado. La ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse de forma simultánea con soluciones que contengan calcio, como la nutrición parenteral total (*ver Dosis y vías de administración, Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas*).

La ceftriaxona sódica no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, incluidas:

- Lactatos de Ringer: Hartmann B21, Glucosa B39
- Poliónicos B46, B66
- Plasmalyte B27, B22
- Compensación B45

6.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

36 meses.

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/o dilución y administrar el producto inmediatamente.

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 con 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50 y 100 viales de vidrio tipo I incoloro o ámbar con tapón de goma de bromobutilo y precinto de aluminio.
- Caja de cartón dúplex con 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50 y 100 viales de vidrio tipo I incoloro o ámbar con tapón de goma de bromobutilo y precinto de aluminio con tapa flip-off color 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. Lurin.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

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

8. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

11 / 2025