

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftriaxona Fresenius Kabi 500 mg, Polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa EFG

Ceftriaxona Fresenius Kabi 500 mg, Polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular EFG

Ceftriaxona Fresenius Kabi 1 g, Polvo para solución inyectable intravenosa

Ceftriaxona Fresenius Kabi 1 g, Polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular EFG

Ceftriaxona Fresenius Kabi 2 g, Polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ceftriaxona Fresenius Kabi 500 mg, polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa EFG

Cada vial contiene 500 mg de ceftriaxona (como ceftriaxona sódica).

Una vez reconstituida en 10ml de agua para preparaciones inyectables la concentración de la solución es de 100 mg de ceftriaxona por ml.

Ceftriaxona Fresenius Kabi 500 mg, polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular EFG

Cada vial contiene 500 mg de ceftriaxona (como ceftriaxona sódica).

Una vez reconstituida en 2ml de solución de clorhidrato de lidocaína al 1% la concentración de la solución es de 250 mg de ceftriaxona por ml.

Ceftriaxona Fresenius Kabi 1 g, polvo para solución inyectable intravenosa

Cada vial contiene 1 g de ceftriaxona (como ceftriaxona sódica).

Una vez reconstituida en 10ml de agua para preparaciones inyectables la concentración de la solución es de 100 mg de ceftriaxona por ml.

Ceftriaxona Fresenius Kabi 1 g, polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular EFG

Cada vial contiene 1 g de ceftriaxona (como ceftriaxona sódica).

Una vez reconstituida en 3,5ml de solución de clorhidrato de lidocaína al 1% la concentración de la solución es de 285,7 mg de ceftriaxona por ml.

Ceftriaxona Fresenius Kabi 2 g, polvo para solución para perfusión EFG

Cada vial contiene 2 g de ceftriaxona (como ceftriaxona sódica).

Contenido en sodio: 83mg/g (equivalente a 3,6 mEq/g).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ceftriaxona Fresenius Kabi 500 mg:

Polvo y disolvente para solución inyectable

Ceftriaxona Fresenius Kabi 1 g:

Polvo para solución inyectable

Polvo y disolvente para solución inyectable

Ceftriaxona Fresenius Kabi 2 g:
Polvo para solución para perfusión

Polvo con coloración que puede variar desde amarillo pálido al ámbar.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ceftriaxona está indicada para el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos sensibles a ceftriaxona (ver sección 5.1):

- Septicemia
- Meningitis bacteriana
- Infecciones abdominales tales como peritonitis e infecciones del tracto biliar
- Infecciones osteoarticulares
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (incluyendo infecciones de heridas)
- Infecciones complicadas de riñones y del tracto urinario (incluyendo pielonefritis).
- Infecciones del tracto respiratorio
- Infecciones del tracto genital (incluyendo las gonocócicas)
- Estadíos II y III de la enfermedad de Lyme.

Profilaxis de infecciones postoperatorias, en cirugía contaminada o potencialmente contaminada, fundamentalmente cirugía cardiovascular, procedimientos urológicos y cirugía colorrectal. Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes al uso y prescripción adecuada de antimicrobianos.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis y pauta de administración utilizada es función de la edad y peso del paciente así como de la gravedad de la infección.

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis usual es 1-2 g de ceftriaxona administrados una sola vez al día (cada 24 horas). En casos graves o infecciones causadas por microorganismos moderadamente sensibles, puede elevarse la dosis a 4 g una sola vez al día.

Enfermedad gonocócica no complicada

Se recomienda una dosis única intramuscular de 250 mg.

Estadíos II y III de la enfermedad de Lyme

Se recomienda administrar una dosis de 50 mg/Kg de peso hasta un máximo de 2 gramos diarios una vez al día durante 14 días.

Profilaxis perioperatoria

Una única dosis de 1-2 g, 30-90 minutos antes de la intervención. En cirugía colorrectal se debe asociar otro antibiótico de espectro adecuado frente a anaerobios.

Terapia combinada:

En infecciones causadas por gérmenes gram-negativos puede ser necesaria la asociación con aminoglucósidos, sobre todo si se trata de infecciones graves o con riesgo vital.

Recién nacidos y niños menores de 12 años:

Recién nacidos (hasta de 14 días): de 20 a 50 mg/kg de peso, administrados en una única dosis, sin que existan diferencias entre los nacidos a término y los prematuros. No se debe exceder la dosis de 50 mg/kg de peso.

Lactantes y niños (desde 15 días a 12 años): una dosis diaria de 20-80 mg/kg de peso. Para niños con 50 kg o más se usará la dosis de adulto.

Meningitis bacteriana en lactantes y niños

Se iniciará el tratamiento con dosis de 100 mg/kg (sin exceder los 4g) una vez al día. Tan pronto como se identifique el germen causal y se determine su sensibilidad se podrá ajustar consecuentemente la dosis.

Ancianos: En el caso de los pacientes geriátricos, no se requiere modificar las dosis recomendadas para los adultos siempre que no exista deterioro de la función renal y/o hepática.

Pacientes con alteración renal:

En caso de pacientes con función renal alterada, no es preciso reducir la dosis siempre que la función hepática permanezca normal. Sólo en casos de fracaso renal preterminal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min.), la dosis de ceftriaxona no deberá exceder de los 2 g diarios.

En caso de disfunción renal y hepática grave concomitante, la dosis de ceftriaxona no deberá exceder de los 2 g diarios a no ser que se determinaran a intervalos regulares las concentraciones plasmáticas y se ajustará la dosis en caso necesario.

En los enfermos dializados no es preciso administrar una dosis adicional suplementaria tras la sesión de diálisis; en cualquier caso, se controlará la situación clínica del paciente por si fuesen necesarios ajustes de la dosis.

Pacientes con alteración hepática:

En caso de deterioro hepático, no es necesario reducir la dosis si la función renal está intacta. En caso de disfunción renal y hepática grave concomitante, la dosis de ceftriaxona no deberá exceder de los 2 g diarios a no ser que se determinaran a intervalos regulares las concentraciones plasmáticas y se ajustará la dosis en caso necesario.

Duración de la terapia: Varía con el curso de la enfermedad. Como en la antibioterapia en general, la administración de ceftriaxona proseguirá durante un mínimo de 48 a 72 horas tras la mejoría del cuadro clínico o después de obtener la evidencia de erradicación de las bacterias.

Forma de administración

Las soluciones que contienen calcio, (por Ej. solución Ringer o solución Hartmann), no se deben utilizar para reconstituir los viales de ceftriaxona ni para diluir un vial reconstituido cuando la administración sea IV ya que pueden formarse precipitados. Se pueden producir también precipitados de ceftriaxona-calcio cuando la ceftriaxona se mezcla con las soluciones que contienen calcio en la misma línea de la administración IV. Por lo tanto, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio no deben mezclarse ni administrarse simultáneamente (ver secciones 4.3, 4.4 y 6.2).

Administración intravenosa:

La administración en inyección intravenosa directa se realizará en 2-4 minutos. La administración de dosis superiores a ≥ 50 mg/kg debe realizarse mediante infusión. La infusión debe administrarse en, al menos, 30 minutos (ver sección 6.6).

Administración intramuscular:

Ceftriaxona Fresenius Kabi, polvo y disolvente para solución inyectable para uso intramuscular se debe administrar por vía intramuscular y nunca por vía intravenosa (ver sección 6.6).

Ceftriaxona Fresenius Kabi 500 mg se disolverá en 2 ml de solución de lidocaína clorhidrato y Ceftriaxona Fresenius Kabi 1 g en 3,5 ml de esta misma solución. Se inyectará en un músculo

relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en el mismo lugar. En niños menores de 2 años no se debe utilizar esta vía de administración.

4.3. Contraindicaciones

La ceftriaxona está contraindicada en:

- pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas, así como a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación (ver sección 6.6).

- enfermos con hipersensibilidad inmediata o grave a la penicilina o a cualquier antibiótico beta-lactámico.

recién nacidos prematuros hasta la edad corregida de 41 semanas (semanas de gestación + semanas de vida).

recién nacidos a término (hasta 28 días de edad) con:

- o ictericia, o aquellos con hipoalbuminemia o acidosis, ya que con estas condiciones la unión de bilirrubina es probable que esté alterada.

Estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica y se puede desarrollar encefalopatía hiperbilirrubinémica en estos pacientes.

- o si se necesita (o se considera que se va a necesitar) tratamiento con calcio IV, o infusiones que contengan calcio debido al riesgo de precipitación de la ceftriaxona con calcio (ver secciones 4.4, 4.8 y 6.2).

En el caso de Ceftriaxona Fresenius Kabi 500mg y 1g para administración intramuscular (que utilizan como excipiente lidocaína) debe excluirse previamente la presencia de condiciones que contraindiquen el uso de lidocaína (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con ceftriaxona debe investigarse la posible existencia de antecedentes de hipersensibilidad a cefalosporinas y penicilinas. En enfermos hipersensibles a penicilinas debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones fatales (anafilaxia) en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos. Si ocurriera una reacción alérgica se interrumpirá el tratamiento con ceftriaxona y se instaurará un tratamiento de soporte.

El uso de antibióticos, entre ellos ceftriaxona, puede producir alteración en la flora normal del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento, pero los casos moderados a graves pueden precisar además de un tratamiento de reposición hidroelectrolítico y de un antibiótico efectivo frente a *C. difficile*.

Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente.

Como ocurre con otros antibacterianos, el uso prolongado de ceftriaxona puede dar lugar a sobreinfecciones causadas por microorganismos resistentes.

Interacciones con productos que contienen calcio

Se han descrito casos de reacciones mortales en niños prematuros y en recién nacidos a término de menos de 1 mes de edad por precipitados de calcio-ceftriaxona en pulmones y riñones. Al menos uno de ellos había recibido ceftriaxona y calcio a diferentes tiempos y a través de diferentes líneas intravenosas. En los datos científicos disponibles, no hay informes de precipitados intravasculares confirmados en pacientes, con excepción de recién nacidos, tratados con ceftriaxona y soluciones que contienen calcio o con cualquier otro producto que contenga calcio. Estudios in vitro han demostrado que los recién nacidos tienen un incremento de riesgo de que se formen precipitados de ceftriaxona-calcio en comparación con pacientes de otras edades.

En pacientes de cualquier edad la ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con ninguna solución IV que contenga calcio, ni incluso por diferentes líneas de infusión ni en diferentes sitios de infusión. Sin embargo, en pacientes mayores de 28 días de edad, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden ser administradas secuencialmente una tras otra si se usan líneas de infusión en diferentes sitios, o si las líneas de infusión se substituyen o se limpian con un chorro de solución fisiológica a fondo entre las infusiones para evitar los precipitados. En pacientes que requieren una infusión continua con soluciones de Nutrición Parenteral Total (NPT) que contienen calcio, los profesionales sanitarios pueden considerar el uso de tratamientos antibacterianos alternativos que no conlleven un riesgo similar de precipitación. Si el uso de ceftriaxona se considera necesario en pacientes que requieren nutrición continua, las soluciones de NPT y ceftriaxona pueden administrarse simultáneamente, aunque por líneas diferentes de infusión en sitios diferentes.

Alternativamente, la infusión de solución NPT se puede interrumpir durante el período de infusión de ceftriaxona, considerando la recomendación de limpiar las vías de infusión entre las soluciones. (Ver secciones 4.3, 4.8, 5.2 y 6.2).

La administración de dosis de ceftriaxona generalmente superiores a la recomendada, la duración del tratamiento superior a 14 días, la presencia de deshidratación o de fallo renal pueden dar lugar a precipitados de ceftriaxona cálcica en la vesícula biliar que en la ecografía puede ser interpretados como una litiasis biliar y que suelen desaparecer una vez concluido el tratamiento o tras la retirada del fármaco. En raras ocasiones se han asociado estos signos con síntomas. El médico deberá considerar la conveniencia de suspender el tratamiento en los casos sintomáticos. Si sobrevienen síntomas, se recomienda un tratamiento conservador no quirúrgico. Estos precipitados biliares afectan más frecuentemente a los niños ya que estos reciben comparativamente dosis superiores si éstas se ajustan en función de su peso corporal. Por ello, no se deben administrar dosis superiores a 80 mg/Kg de peso ya que el riesgo de precipitación biliar se ve incrementado.

En raras ocasiones se han descrito casos de pancreatitis en pacientes tratados con ceftriaxona, cuya posible etiología es una obstrucción biliar. La mayoría de estos pacientes presentaban de forma concomitante factores de riesgo de estasis biliar y sedimentos biliares, tales como una intervención quirúrgica previa, o una enfermedad grave, o habían recibido alimentación parenteral. Sin embargo, no se puede descartar un efecto desencadenante o de contribución de la ceftriaxona a la precipitación biliar.

Entre los casos de precipitación de la ceftriaxona a nivel renal la mayoría de ellos se dan en niños mayores de tres años tratados bien con dosis diarias elevadas (por ej. ≥ 80 mg/Kg/día), o con dosis totales superiores a los 10 g, y que presentaban otros factores de riesgo (por ej. restricción de fluidos, confinamiento en cama, etc.). Este efecto puede ser sintomático o asintomático, puede conducir a insuficiencia renal y es reversible al interrumpirse el tratamiento con Ceftriaxona Fresenius Kabi.

La ceftriaxona, como otras cefalosporinas, puede desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica. En consecuencia, no se debe administrar ceftriaxona a neonatos hiperbilirrubinémicos, especialmente a prematuros debido al riesgo de desarrollar encefalopatía hiperbilirrubinémica.

Durante los tratamientos prolongados con ceftriaxona deberá controlarse regularmente el perfil hematológico.

Ceftriaxona Fresenius Kabi contiene aproximadamente 83 mg (3,6 mEq) de sodio por gramo de ceftriaxona, hecho que ha de tenerse en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.

Advertencias sobre excipientes:

La solución reconstituida de Ceftriaxona con lidocaína para administración intramuscular no debe emplearse por vía intravenosa.

Tampoco en pacientes con historial de hipersensibilidad a la lidocaína ni en el caso de lactantes menores de 3 meses ni en pacientes que hayan sufrido un bloqueo cardíaco o con insuficiencia cardíaca grave.

Uso en deportistas: la lidocaína puede producir un resultado positivo en los controles de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No es aconsejable el uso concomitante de ceftriaxona con antibióticos bacteriostáticos, especialmente en el caso de infecciones agudas.

Se ha observado *in vitro* un efecto antagonista con la combinación de ceftriaxona y cloranfenicol.

La administración simultánea de probenecid a dosis altas (1 o 2 gramos diarios) puede inhibir la excreción biliar de ceftriaxona. A diferencia de otras cefalosporinas, el probenecid no inhibe la secreción tubular de ceftriaxona.

La eficacia anticonceptiva de los anticonceptivos hormonales puede verse afectada por la administración simultánea de ceftriaxona. Por tanto, se recomienda adoptar medidas adicionales durante el período de tratamiento y en el mes siguiente.

Interferencias con pruebas de laboratorio

En raros casos el test de Coombs puede dar falsos positivos en pacientes tratados con ceftriaxona ya que, como otros antibióticos, puede dar falsos positivos en los test para galactosemia.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos del uso de ceftriaxona en mujeres embarazadas. No existe evidencia experimental de efectos embriopáticos o teratogénicos atribuibles a ceftriaxona aunque, como todos los fármacos, la administración durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Dado que ceftriaxona se excreta en bajas concentraciones por la leche materna, se usará con precaución en mujeres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia de efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria peligrosa, aunque se debe tener en cuenta que ocasionalmente se puede producir mareo.

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de los efectos adversos se describe utilizando la convención:

Muy frecuentes ($>1/10$)

Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)

Poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$)

Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)

Muy raras ($<1/10.000$, incluyendo informes aislados)

Infecciones e infestaciones

Raras: Vulvovaginitis

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Raras: anemia (incluyendo anemia hemolítica), leucocitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia y eosinofilia.

Muy raros: trastornos de la coagulación, agranulocitosis (sobre todo tras 10 días de tratamiento o tras dosis elevadas).

Trastornos del sistema inmune

Raras: reacciones anafilácticas o anafilactoides, y urticaria.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: cefalea y mareo

Alteraciones gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, náuseas, estomatitis y glositis

Muy raros: colitis pseudomembranosa (ver apartado 4.4), pancreatitis, hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Precipitación sintomática de ceftriaxona cálcica en la vesícula biliar (ver apartado 4.4) y aumento de los enzimas hepáticas.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Exantema, dermatitis alérgica, rash, edema y eritema multiforme.

Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell.

Trastornos renales y urinarios

Raras: oliguria, aumento de la creatinina sérica

Muy raros: Precipitación renal de ceftriaxona sódica en pacientes pediátricos (ver apartado 4.4). Hematuria.

Trastornos generales y en el lugar de administración

Raras: Fiebre y escalofríos, flebitis tras administración intravenosa que puede minimizarse mediante una inyección lenta durante un período de 2-4 minutos.

La inyección intramuscular de ceftriaxona reconstituida sin lidocaína es dolorosa.

Se han notificado reacciones adversas con una frecuencia rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), graves y en algunos casos mortales, en prematuros y en recién nacidos a término (edad < 28 días) que habían sido tratados con ceftriaxona intravenosa y calcio. Se han observado precipitados de sales de ceftriaxona-calcio post-mortem en pulmones y riñones.

El alto riesgo de precipitados en recién nacidos es debido al bajo volumen sanguíneo y a la semivida de ceftriaxona más larga en comparación con adultos (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

4.9. Sobredosis

La sobredosificación con cefalosporinas administradas por vía parenteral puede dar lugar a convulsiones así como a alteraciones gastrointestinales. En caso de sobredosificación se deberá suspender de inmediato la administración del fármaco e iniciarse un tratamiento sintomático y de apoyo. No existe antídoto específico y ceftriaxona no se elimina por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico (código ATC): J01DA13.

La ceftriaxona es una cefalosporina de amplio espectro y acción prolongada para uso parenteral. La actividad bactericida de ceftriaxona se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular.

Puntos de corte

Los puntos de corte de sensibilidad ($\mu\text{g/ml}$) que permiten distinguir entre microorganismos sensibles (S), intermedios (I) y resistentes (R) son los siguientes (criterios NCCLS):

	S	I	R
- <i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8	16-32	≥ 64
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i> Y otras no- <i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8	16-32	≥ 64
- <i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 8	16-32	≥ 64
- <i>Haemophilus spp.</i>	≤ 2		
- <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$		
- <i>Streptococcus pneumoniae</i> (causante de meningitis)	$\leq 0,5$	1	≥ 2
- <i>Streptococcus pneumoniae</i> (causante de cuadros no meningíticos)	≤ 1	2	≥ 4
- <i>Streptococcus viridans</i>	≤ 1	2	≥ 4

La prevalencia de resistencias puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es conveniente disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se trata de infecciones graves. Deberá consultarse con un experto según se requiera cuando la prevalencia de resistencias es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable. La información siguiente sólo proporciona una idea aproximada de la probabilidad que el microorganismo sea susceptible a ceftriaxona.

Especies

Sensibles

Gram-positivos aerobios

Staphylococcus spp. Coagulasa negativo

*Staphylococcus aureus**

Streptococcus spp.

*Streptococcus pyogenes**
Estreptococos del grupo B (incluido *S. agalactiae*)
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus viridans

Gram-negativos aerobios

Citrobacter spp.
Citrobacter diversus
Citrobacter freundii
*Escherichia coli**
*Haemophilus influenzae**
*Haemophilus parainfluenzae**
Klebsiella spp.
*Klebsiella pneumoniae**
*Klebsiella oxytoca**
*Moraxella catarrhalis**
Morganella morganii *Neisseria*
*gonorrhoeae** *Neisseria*
*meningitidis** *Proteus*
*mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.
Salmonella spp.
Serratia spp.
Serratia marcescens
Shigella spp.
Borrelia burgdoferi

Intermedios

Aerobios gram-positivos

*Staphylococcus epidermidis**

Aerobios gram-negativos

Enterobacter spp.
Enterobacter aerogenes *
*Enterobacter cloacae**

Resistentes

Aerobios gram-positivos

Enterococcus spp.
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes
Staphylococcus spp. meticilina resistentes
Staphylococcus aureus meticilina resistente

Aerobios gram-negativos

Aeromonas spp.
Achromobacter spp.
Acinetobacter spp.
Alcaligenes spp.
Flavobacterium spp.

Pseudomonas spp.

Pseudomonas aeruginosa

Anaerobios

Bacteroides fragilis

Bacteroides spp.

Otros

Chlamydia

Mycobacteria

Mycoplasma

Rickettsia spp.

*Se ha demostrado eficacia clínica para aislados sensibles en indicaciones clínica aprobadas

Resistencia

La ceftriaxona puede ser activa contra organismos productores de algunos tipos de beta-lactamasa, por ejemplo TEM-1. Sin embargo, existen beta-lactamasas que hidrolizan cefalosporinas y que pueden inactivar a la ceftriaxona como es el caso de las beta-lactamasas de espectro extendido presentes en algunas especies como *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli* por lo que a pesar de su aparente sensibilidad *in vitro*, deben considerarse resistentes desde un punto de vista clínico. Así mismo, algunas cepas de *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella* spp., *Serratia* spp. y *Providencia* spp. producen cefalosporinasas cromosómicas inducibles, tipo AmpC. La inducción o desrepresión estable de estas beta-lactamasas cromosómicas antes o durante la exposición a cefalosporinas produce resistencia frente a todas las cefalosporinas.

Ceftriaxona no es activa contra la mayoría de bacterias que presentan proteínas de unión a penicilinas con una afinidad reducida por los fármacos beta-lactámicos, como es el caso de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. La resistencia también puede deberse a impermeabilidad bacteriana o a la presencia de bombas de eflujo. En el mismo microorganismo puede hallarse presente más de una de estas cuatro formas de resistencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de ceftriaxona es no lineal y todos los parámetros farmacocinéticos básicos, excepto la vida media de eliminación, son dosis- dependientes basados en las concentraciones totales del fármaco.

Absorción: La concentración plasmática máxima tras una dosis única IM de 1 g es alrededor de 81 mg/l, y se alcanza en 2-3 horas tras su administración. El área bajo la curva ‘concentración en plasma-tiempo’, tras la administración IM, es equivalente a la administración IV de una dosis equivalente, indicando que la biodisponibilidad de ceftriaxona administrada IM es del 100%.

Distribución: El volumen de distribución de ceftriaxona es de 7-12 l. La ceftriaxona posee una excelente penetración en tejidos y fluidos corporales, tras una dosis de 1- 2 g.

En más de 60 tejidos y fluidos corporales, incluyendo pulmón, corazón, tractos biliar y hepático, amígdala, oído medio y mucosa nasal, hueso y fluidos cerebroespinal, pleural, prostáticos y sinovial, se pueden detectar durante más de 24 horas, tras la administración IV, concentraciones suficientemente superiores a la concentración mínima inhibitoria para la mayoría de patógenos responsables de infecciones.

La ceftriaxona penetra en las meninges inflamadas de recién nacidos, lactantes y niños. Las concentraciones de ceftriaxona en LCR son superiores a 1,4 mg/l, 24 horas después de la administración de ceftriaxona por vía IV en dosis de 50-100 mg/kg (recién nacidos y lactantes, respectivamente). La concentración máxima en LCR. se alcanza a las 4 horas tras la inyección IV, obteniéndose un valor medio de 18 mg/l.

En los pacientes adultos con meningitis, la inyección de 50 mg/kg permite alcanzar, entre las 2-24 horas, concentraciones en LCR. varias veces superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas necesarias para la mayoría de los gérmenes causantes de meningitis.

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

Unión a proteínas: La ceftriaxona se une a la albúmina plasmática de forma reversible, y dicha unión decrece con el aumento de concentración. Así una unión del 95% a concentraciones plasmáticas < 100 mg/l, llega al 85% a la concentración de 300 mg/l. Debido al menor contenido de albúmina en el líquido intersticial, la proporción de ceftriaxona libre en éste es mayor que en plasma.

Metabolismo: La ceftriaxona no se metaboliza sistemáticamente, únicamente la flora intestinal la transforma a metabolitos inactivos.

Eliminación: El aclaramiento plasmático total es de 10-22 ml/min. La eliminación renal es de 5-12 ml/min. El 50-60% de ceftriaxona se excreta inalterada en la orina, en tanto que el 40-50% es excretada por la bilis, también en forma inalterada. La vida media de eliminación en adultos es de aproximadamente 8 horas.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

En la primera semana de vida, el 80% de la dosis es excretada por la orina; alrededor del primer mes, esto baja a niveles similares a los de adultos. En niños de menos de 8 días de edad, el promedio de la semivida de eliminación es normalmente de dos a tres veces mayor que la de adultos jóvenes.

En pacientes con disfunción renal o hepática, la farmacocinética de ceftriaxona se altera solo mínimamente y la vida media de eliminación aumenta nada más de forma muy ligera; si solo la función renal está alterada, aumenta la eliminación por bilis y, si la alteración es solo de la función hepática, aumenta entonces la eliminación renal (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración repetida en animales reveló la formación de cálculos en la vesícula biliar de perros y, en menor grado, de monos.

La ceftriaxona no tuvo efectos sobre los parámetros reproductivos, no encontrándose actividad mutagénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cada ampolla de disolvente contiene:

Clorhidrato de lidocaína al 1% en agua para preparaciones inyectables, **sólo para inyección intramuscular.**

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Las soluciones que contengan ceftriaxona no se deben mezclar ni se les debe añadir otros agentes. En particular los diluyentes que contengan calcio, (Por Ej., solución Ringer, solución Hartmann) no se deben usar para reconstituir los viales de ceftriaxona ni para diluir los viales reconstituidos cuando vaya a ser administrado por vía IV ya que puede formar precipitados.

La Ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con soluciones que contengan calcio (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 4.8 de la ficha técnica y sección 6 del prospecto).

Ceftriaxona es incompatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol y aminoglucósidos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Las soluciones reconstituidas mantienen su estabilidad química y física durante 8 horas a 25° C (ó 24 horas a 2-8° C). Desde un punto de vista microbiológico el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y no debería ser superior a 24 h a 2-8°C a menos que la reconstitución se haya realizado en un lugar en condiciones asépticas controlado y validado.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza

Viales de 15ml (conteniendo 500mg ó 1g de polvo) o de 50ml (conteniendo 2g de polvo) de vidrio transparente hidrolítico de clase II o III (Ph. Eur.) con tapón de goma butílica recubierta de una cápsula de cierre de aluminio.

Ampollas de vidrio incoloro de 2ml, 3,5ml, 5ml y 10ml.

Contenido

Para Ceftriaxona Fresenius Kabi 1g polvo para solución inyectable intravenosa:

Envase individual con 1 vial

Envase de 10 viales

Envase clínico con 100 viales

Para Ceftriaxona Fresenius Kabi 2g polvo para solución inyectable intravenosa:

Envase individual con 1 vial

Envase de 10 viales

Envase clínico con 100 viales

Para Ceftriaxona Fresenius Kabi 1g polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular:

Envase individual con 1 vial + 1 ampolla de disolvente

Envase de 10 viales + 10 ampollas de disolvente

Envase clínico con 100 viales + 100 ampollas de disolvente

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ceftriaxona no debe de mezclarse en la misma jeringa con otra solución que no sea solución de clorhidrato de lidocaína al 1% (sólo para inyección intramuscular).

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

Inyección intramuscular:

El vial de 500mg se disuelve en 2ml y el vial de 1g se disuelve en 3,5 ml de solución de clorhidrato de lidocaína al 1%. La solución debe ser administrada mediante una inyección profunda en una masa muscular grande realizando previamente una aspiración para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo.

En el caso de que se necesite administrar más de 1g la dosis debe repetirse en dos masas musculares diferentes.

Las soluciones de lidocaína no deben administrarse por vía intravenosa.

Inyección intravenosa:

Reconstituir cada vial de 1g en 10ml de agua para preparaciones inyectables y cada vial de 500mg en 5ml de agua para preparaciones inyectables.

Perfusión intravenosa:

El vial de Ceftriaxona Fresenius Kabi 2g se disuelve en 40 ml de una de las siguientes soluciones para infusión libres de calcio: cloruro sódico al 0,9%, cloruro sódico 0,45% + dextrosa 2,5%, dextrosa 5%, dextrosa 10%, dextrano 6% en dextrosa 5%, infusiones de almidón hidroxietilado al 6-10% o agua para preparaciones inyectables.

Debe examinarse la solución antes de inyectarla por si presentase partículas o coloración turbia. Si se observan partículas extrañas se desechará la solución.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España, S.A.U.
C/ Marina 16-18,
08005 – Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020