



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº — **12455**

BUENOS AIRES, **07 NOV 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001763-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DRAWER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CEFTRIAXONA DRAWER / CEFTRIAXONA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, CEFTRIAXONA (COMO SAL SODICA) 1000 mg; aprobada por Certificado Nº 52.299.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° — **12455**

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la  
Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha  
tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el  
Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de  
2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la  
Especialidad Medicinal denominada CEFTRIAXONA DRAWER /  
CEFTRIAXONA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE,  
CEFTRIAXONA (COMO SAL SODICA) 1000 mg; aprobada por Certificado  
N° 52.299 y Disposición N° 4325/05, propiedad de la firma DRAWER  
S.A., cuyos textos constan de fojas 86 a 109.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante  
ANMAT N° 4325/05 los prospectos autorizados por las fojas 86 a 93, de



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° - 12455

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.299 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001763-15-4

DISPOSICIÓN N° - 12455

JFS

  
Dr. ROBERTO LEDESMA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **12455** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.299 y de acuerdo a lo solicitado por la firma DRAWER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CEFTRIAXONA DRAWER / CEFTRIAXONA,  
Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, CEFTRIAXONA (COMO SAL SODICA) 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4325/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000710-04-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 4325/05.	Prospectos de fs. 86 a 109, corresponde desglosar de fs. 86 a 93.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

a la firma DRAWER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.299  
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **07 NOV 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-001763-15-4

DISPOSICIÓN N° - **12455**

JFS

Handwritten initials: G, W, 2

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Handwritten mark: SP

12455



07 NOV 2016

**CEFTRIAXONA Drawer**  
**CEFTRIAXONA 1 g**  
**Inyectable**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**FORMULA**

Cada frasco-ampolla contiene:  
Ceftriaxona (como sal sódica)..... 1000 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Antibiótico de amplio espectro y acción prolongada.

**CLASIFICACIÓN ATC: J01DAD**

**INDICACIONES**

Tratamiento de las siguientes infecciones:

Infecciones por microorganismos sensibles a la Ceftriaxona, por ejemplo:

- Sepsis
- Meningitis;
- Borreliosis de Lyme diseminada (fase precoz y tardía de la enfermedad);
- Infecciones abdominales (peritonitis, infecciones de las vías biliares y del tracto gastrointestinal);
- Infecciones de los huesos, de las articulaciones, de los tejidos blandos, de la piel y heridas;
- Infecciones en pacientes con defensas inmunitarias disminuidas;
- Infecciones renales y de las vías urinarias;
- Infecciones del aparato respiratorio, en particular las neumonías, así como las infecciones de la esfera otorrinolaringológica;
- Infecciones de los órganos genitales, inclusive gonorrea;
- Profilaxis perioperatoria de las infecciones en caso de intervenciones del tracto gastrointestinal, vías biliares, aparato genitourinario, pero únicamente en caso de contaminación potencial o manifiesta.

**POSOLOGÍA**

Dosis habitual adultos y niños mayores de 12 años: En general, 1-2 g de Ceftriaxona, una vez por día (cada 24 horas). En infecciones severas o en presencia de gérmenes medianamente sensibles la dosis puede aumentarse hasta 4 g, una vez por día. Duración del tratamiento: Varía según la indicación y la evolución de la enfermedad. Como ocurre con los tratamientos antibióticos en general, la administración de Ceftriaxona debe mantenerse durante un mínimo de 48-72 horas después de que el paciente ya no presente fiebre o se haya demostrado la erradicación bacteriana. Politerapia: Bajo condiciones experimentales se ha demostrado sinergismo entre Ceftriaxona y los aminoglucósidos sobre numerosos bacilos Gramnegativos. A pesar de que el aumento de actividad de estas asociaciones no es siempre predecible, debe considerarse su empleo en infecciones graves, que ponen en riesgo la vida del paciente, debidas a organismos tales como Pseudomonas aeruginosa.

Debido a la incompatibilidad química entre Ceftriaxona y los aminoglucósidos, deben ser administrados por separado, en las dosis recomendadas. También se ha observado incompatibilidad química con la administración por vía I.V. de amsacrina, vancomicina y fluconazol.

**FORMAS DE ADMINISTRACIÓN**

En general, las soluciones deben ser utilizadas inmediatamente después de su preparación. Las soluciones reconstituidas conservan su estabilidad fisicoquímica durante 6 horas a temperatura ambiente (o durante 24 horas a 2-8°C). En función de la concentración las soluciones y el tiempo de conservación, presentan una coloración que oscila entre el amarillo pálido a ámbar. Esta propiedad del principio activo no tiene importancia desde el punto de vista de la eficacia o de la tolerancia. Inyección intramuscular: Se disuelve 1 g en 3,6 ml de solución de clorhidrato de lidocaína al 1% y se aplica por vía intramuscular profunda en un músculo relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en cada lado. En ningún caso la solución de clorhidrato de lidocaína se administrará por vía intravenosa (v. Contraindicaciones).

Inyección intravenosa: Se disuelve 1 g en 9,6 ml de agua para inyectables y se administra por vía directa en el curso de 2 a 4 minutos.

Ceftriaxona no debe ser mezclado ni combinado con soluciones que contengan otros antibióticos o en soluciones diferentes a las mencionadas, para evitar posibles incompatibilidades.

  
**LETICIA FABBRI**  
Farmacéutica  
MP14016 MN11455  
Co directora técnica  
Laboratorio DRAWER SA



No deben utilizarse diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir los viales de Ceftriaxona o para subdiluir un vial reconstituido para administración I.V., ya que podrían formarse precipitados. También pueden formarse precipitados de Ceftriaxona cálcica si se mezcla Ceftriaxona con soluciones que contengan calcio en la misma vía de administración I.V. Ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones I.V. que contengan calcio, incluidas las perfusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Ceftriaxona puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si las vías de perfusión se lavan a fondo, entre las perfusiones, con un líquido compatible (v. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). No se ha descrito ninguna interacción entre la Ceftriaxona y productos orales con calcio ni entre la Ceftriaxona I.M. y productos que contengan calcio (I.V. u orales).

### PAUTAS POSOLÓGICAS ESPECIALES

**Pacientes con insuficiencia hepática:** En pacientes con daño hepático no es necesario reducir la posología, siempre que la función renal se mantenga intacta.

**Pacientes con insuficiencia renal:** En pacientes con función renal alterada, no es necesario reducir la dosis de Ceftriaxona, siempre que la función hepática esté intacta. Solamente en casos de insuficiencia renal preterminal (clearance de creatinina < 10 ml por minuto), la dosis de Ceftriaxona no deberá exceder de 2 g diarios.

La Ceftriaxona no se elimina mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. En los pacientes dializados no es preciso administrar una dosis suplementaria después de la diálisis. Deberán controlarse las concentraciones séricas para determinar posibles ajustes posológicos, dado que la velocidad de eliminación puede estar reducida en estos pacientes. Pacientes que padecen concomitantemente insuficiencia renal y hepática de carácter grave. En los pacientes que padezcan concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave, se recomienda hacer un seguimiento clínico estrecho de la seguridad y la eficacia.

**Ancianos:** La dosis habitual recomendada para adultos no requiere modificación en el caso de pacientes ancianos, siempre y cuando no presenten concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave.

**Niños Neonatos, lactantes y niños ≤ 12 años** Se recomienda la siguiente dosis para la administración una vez al día: Neonatos (hasta 14 días): 20-50 mg por kg de peso por día, sin sobrepasar los 50 mg/kg.

Ceftriaxona está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica) (v. Contraindicaciones). Ceftriaxona está contraindicado en los neonatos (≤ 28 días) si necesitan —o se supone que necesitarán— tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las perfusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de Ceftriaxona cálcica (v. Contraindicaciones) Neonatos, lactantes y niños (15 días hasta 12 años): 20-80 mg/kg de peso por día

En niños con peso corporal mayor de 50 kg, deberá administrarse la dosis del adulto. En los lactantes y niños ≤ 12 años, la dosis intravenosa ≥ 50 mg/kg de peso, deberán suministrarse por perfusión en un período no menor de 30 minutos. En los neonatos, las dosis I.V. se administrarán durante 60 minutos para reducir el riesgo de encefalopatía bilirrubínica.

**Meningitis:** En la meningitis bacteriana, en lactantes y niños, el tratamiento comienza con dosis de 100 mg/kg (no exceder los 4 g), una vez por día. Cuando el organismo causal ha sido identificado y su sensibilidad determinada, la dosis puede reducirse. Se ha demostrado la efectividad de los siguientes esquemas de duración del tratamiento: Neisseria meningitidis 4 días Haemophilus influenzae 6 días Streptococcus pneumoniae 7 días Enfermedad de Lyme (Borreliosis) 50 mg/kg hasta un máximo de 2 g, en niños y adultos, administrados una vez por día, durante 14 días.

**Gonorrea:** Para el tratamiento de la gonorrea no complicada (cepas productoras y no productoras de penicilinas) se recomienda una inyección intramuscular única de 250 mg de Ceftriaxona.

**Profilaxis perioperatoria.** La administración de una dosis única de 1 g de Ceftriaxona, 30 a 90 minutos antes del acto puede reducir la incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos clasificados como sucios/contaminados o potencialmente sucios/contaminados (por ejemplo histerectomía vaginal o abdominal o colecistectomía para colecistitis aguda que no requiere antimicrobianos terapéuticos, ictericia obstructiva o cálculos biliares en el conducto común) y en pacientes quirúrgicos para los cuales una infección en el lugar de la operación presentaría un riesgo serio (por ejemplo durante cirugía coronaria para bypass arterial). Aun cuando Ceftriaxona ha demostrado ser tan eficaz como la Cefazolina en la prevención de infecciones después de cirugía coronaria para bypass arterial, no se han llevado a cabo pruebas controladas con placebo a fin de evaluar algún antibiótico cefalosporínico para la prevención de infección después de dicha cirugía.

En cirugía colorrectal, se ha demostrado la efectividad de la administración concurrente (pero por separado) de Ceftriaxona y un derivado nitroimidazol, por ejemplo, ornidazol.



## CONTRAINDICACIONES

### Hipersensibilidad:

Ceftriaxona está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la Ceftriaxona, a cualquiera de sus excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la penicilina o a otros betalactámicos pueden tener mayor riesgo de hipersensibilidad a la Ceftriaxona (v. Advertencias y precauciones generales - Hipersensibilidad).

### Lidocaína:

Antes de la inyección I.M. de Ceftriaxona, cuando se use una solución de lidocaína como disolvente, se debe descartar que existan contraindicaciones para usar la lidocaína (v. Forma de administración). Las soluciones de Ceftriaxona que contengan lidocaína nunca deben administrarse por vía I.V.

### Neonatos prematuros:

Ceftriaxona está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).

### Neonatos con hiperbilirrubinemia:

Los neonatos con hiperbilirrubinemia no deben ser tratados con Ceftriaxona. Estudios in vitro han demostrado que Ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica, conduciendo a un posible riesgo de encefalopatía por bilirrubina en estos pacientes.

### Neonatos y soluciones I.V. que contienen calcio:

Ceftriaxona está contraindicado en recién nacidos ( $\leq 28$  días) si éstos requieren (o se supone que van a necesitar) tratamiento con soluciones I.V. que contienen calcio, incluyendo perfusiones continuas que contienen calcio tales como nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxonato de calcio (véanse Posología e Interacciones).

Se ha notificado un pequeño número de casos de resultados fatales en los cuales se registró material cristalino en los pulmones y riñones en la autopsia de recién nacidos que habían recibido Ceftriaxona y líquidos que contenían calcio. En algunos de estos casos, la misma línea de perfusión intravenosa se utilizó tanto para Ceftriaxona como para los líquidos que contenían calcio y en algunos se observó un precipitado en la línea de perfusión intravenosa. Por lo menos, se informó un desenlace fatal en un recién nacido al que se había administrado Ceftriaxona y líquidos que contenían calcio en diferentes momentos mediante distintas líneas intravenosas; no se observó material cristalino en la autopsia de este recién nacido. No hubo informes similares de otros pacientes que no fueran recién nacidos (véase Reacciones adversas).

## ADVERTENCIAS

**Advertencias y precauciones generales: Hipersensibilidad** Como ocurre con todos los betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se suspenderá inmediatamente el tratamiento con Ceftriaxona y se adoptarán las medidas de urgencia pertinentes. Antes de comenzar el tratamiento, se debe determinar si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la Ceftriaxona, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de betalactámico. Se debe actuar con cautela si se administra Ceftriaxona a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros betalactámicos.

**Anemia hemolítica:** Se ha observado anemia hemolítica mediada por el sistema inmune en pacientes que recibieron antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, incluyendo Ceftriaxona. Casos severos de anemia hemolítica, incluyendo decesos, han sido informados durante el tratamiento tanto en adultos como en niños. Si un paciente desarrolla anemia mientras es tratado con Ceftriaxona, el diagnóstico de anemia asociado con una cefalosporina debe ser considerado y Ceftriaxona debe ser discontinuada hasta que se determine la causa.

**Diarrea por Clostridium difficile (DCD):** Se ha notificado Clostridium difficile asociado con diarrea (CDAD) con el empleo de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Ceftriaxona, y puede oscilar en intensidad desde diarrea suave hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos modifica la flora normal del colon conduciendo a sobrecrecimiento de C. difficile. C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de C. difficile que hiperproducen toxinas pueden incrementar la morbilidad y la mortalidad, dado que estas infecciones pueden ser refractarias a las terapias antimicrobianas y pueden requerir colectomía. CDAD debe ser considerado en todos los pacientes que presentan diarrea con el empleo de antibióticos. Se requiere efectuar una historia clínica esmerada, dado que se ha informado que CDAD puede sobrevenir más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o confirma CDAD, el empleo del antibiótico en curso no directamente contra C. difficile puede requerir ser discontinuado. Como se indique en la clínica, se establecerá un manejo adecuado de los líquidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico de C. difficile y evaluación quirúrgica.

**Sobreinfección:** Así como con otros agentes antibacterianos pueden presentarse sobreinfecciones con

LETICIA FABBRI  
Farmacéutica  
MP14016 MN11455  
Co directora técnica  
Laboratorio DRAWER SA



**Precipitados de Ceftriaxona cálcica:** En ecografías de la vesícula biliar se han observado precipitados de Ceftriaxona cálcica que en pacientes tratados con Ceftriaxona, especialmente al administrar dosis  $\geq 1$  g por día. Los pacientes pediátricos son quienes tienen mayor probabilidad de presentar tales precipitados. Los precipitados desaparecen tras suspender el tratamiento con Ceftriaxona y en raras ocasiones causan síntomas. En casos sintomáticos, se recomienda una conducta conservadora no quirúrgica; el médico debe considerar la suspensión del tratamiento con Ceftriaxona basándose en la evaluación de los beneficios y los riesgos en cada paciente. En los datos científicos disponibles no existen informes de precipitaciones intravasculares en pacientes que no sean recién nacidos, tratados con Ceftriaxona y soluciones que contienen calcio o cualquier otro producto que contenga calcio. Sin embargo, la Ceftriaxona no debe ser mezclada o administrada a ningún paciente simultáneamente con soluciones que contengan calcio, incluso por diferentes líneas de perfusión (véanse Contraindicaciones, Interacciones y Reacciones adversas).

**Pancreatitis:** En raras ocasiones se informaron casos de pancreatitis, posiblemente causada por obstrucción biliar en pacientes tratados con Ceftriaxona. La mayoría de los pacientes presentaba factores de riesgo de colestasis y litiasis biliar, por ejemplo terapia mayor anterior, enfermedad severa y nutrición exclusivamente parenteral. En este contexto, no puede descartarse que las precipitaciones ocasionadas por Ceftriaxona en la vesícula biliar desempeñen la función de factor desencadenante o co-factor.

### PRECAUCIONES:

**Pacientes pediátricos:** La seguridad y la efectividad de Ceftriaxona en recién nacidos, lactantes y niños ha sido establecida para las dosificaciones mencionadas en la sección "Posología". Los estudios han demostrado que Ceftriaxona pueden desplazar a la bilirrubina de su ligadura a la albúmina sérica. Ceftriaxona no debe utilizarse en recién nacidos (en particular prematuros) por el riesgo de que se desarrolle una encefalopatía por bilirrubina (véase Contraindicaciones).

**Control del hemograma:** Durante tratamientos prolongados deberá controlarse periódicamente el recuento sanguíneo completo.

En casos aislados, se han presentado alteraciones en el tiempo de Protrombina en pacientes bajo tratamiento con Ceftriaxona.

Los pacientes con deterioro de la síntesis de Vitamina K o bajas reservas de Vitamina K (por ejemplo, enfermedad hepática crónica o desnutrición) podrán necesitar de un monitoreo del tiempo de la Protrombina durante el tratamiento. Si el tiempo de la Protrombina se prolongara, antes o durante la terapia, podrá ser necesaria la administración de Vitamina K (10 mg por semana).

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con Ceftriaxona pueden producirse efectos adversos (por ejemplo: mareos) que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (v. Reacciones adversas). Los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan o utilicen máquinas.

### Pruebas de laboratorio - Influencia en las pruebas de diagnóstico

En casos raros, en los pacientes tratados con Ceftriaxona el test de Coombs puede dar resultados falsamente positivos. Como otros antibióticos, Ceftriaxona puede conducir a resultados falsamente positivos en las pruebas de galactosemia. Del mismo modo, los métodos no enzimáticos de determinación de glucosa en orina pueden dar resultados falsamente positivos. Por este motivo, cualquier determinación de la glucosuria efectuada durante el tratamiento con Ceftriaxona debe realizarse mediante un método enzimático. La presencia de Ceftriaxona puede reducir falsamente los valores de glucemia calculados que se obtienen con algunos medidores de la glucemia. Deben consultarse las instrucciones de uso de cada sistema, y se utilizarán métodos de análisis alternativos si fuera preciso.

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha observado hasta ahora que la administración simultánea de altas dosis de Ceftriaxona y diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) en dosis elevadas afecte la función renal. Existen pruebas contradictorias respecto a la posibilidad de que aumente la toxicidad renal de los aminoglucósidos cuando se utilizan junto con cefalosporinas. En tales casos, se debe observar estrictamente la recomendación de vigilar la concentración de aminoglucósidos y la función renal en la práctica clínica. La ingesta de alcohol después de la administración de Ceftriaxona no suscita efectos similares a los del disulfiram. La Ceftriaxona no contiene el núcleo N-metiliotetrazol asociado con posible intolerancia al etanol y trastornos hemorrágicos observados con otras cefalosporinas. La eliminación de Ceftriaxona no es alterada por probenecid. Durante un estudio in vitro, se observaron efectos antagonistas con una asociación de cloranfenicol y Ceftriaxona. No utilizar diluyentes que contengan calcio, tales como la solución de Ringer o la solución de Hartmann para reconstituir los viales de Ceftriaxona o para diluir un vial reconstituido para administración IV dado que puede formarse un precipitado. La precipitación de Ceftriaxonato de calcio puede ocurrir cuando Ceftriaxona se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma línea de administración IV. Ceftriaxona no debe ser utilizado simultáneamente con soluciones que contengan calcio, incluyendo perfusiones continuas que contienen calcio, tales como la nutrición parenteral a través de una Y. Sin embargo, en pacientes que no sean recién nacidos, Ceftriaxona y las soluciones de calcio pueden



perfusiones con un líquido compatible. Estudios in vitro utilizando plasma neonatal y adulto del cordón umbilical sanguíneo demostraron que los recién nacidos tienen un riesgo incrementado de precipitación de ceftriaxonato de calcio (véanse Posología, Formas de administración, y Contraindicaciones). El uso concomitante de Ceftriaxona y antagonistas de la vitamina K puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se deben vigilar con frecuencia los parámetros de la coagulación, y se ajustará la dosis de anticoagulantes convenientemente, tanto durante el tratamiento con Ceftriaxona como después del mismo (v. Reacciones adversas).

**Uso en poblaciones especiales**

**Embarazo**

La Ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. La seguridad en embarazo humano no ha sido establecida. Los estudios reproductivos en animales no han mostrado evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o efectos adversos sobre la fertilidad del macho o de la hembra, nacimiento o desarrollo peri o posnatal. En los primates, no se ha observado embriotoxicidad o teratogenicidad.

**Lactancia**

Bajas concentraciones de Ceftriaxona se excretan en la leche materna. Deberá tenerse precaución cuando Ceftriaxona se administre a una madre que amamanta.

**Uso en pediatría**

V. Pautas posológicas especiales.

**Uso en geriatría**

V. Pautas posológicas especiales.

**Insuficiencia renal**

V. Pautas posológicas especiales.

**Insuficiencia hepática**

V. Pautas posológicas especiales.

**REACCIONES ADVERSAS**

Ensayos clínicos: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con la Ceftriaxona son las siguientes: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, exantema y elevación de las enzimas hepáticas.

Los datos para determinar la frecuencia de reacciones adversas de la Ceftriaxona se obtuvieron de ensayos clínicos.

La frecuencia se clasifica según las siguientes categorías:

Muy frecuente:  $\geq 1/10$

Frecuente:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuente:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Rara:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

**Tabla 1 Lista tabulada de reacciones adversas**

Clase de órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Micosis genital	Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Coagulopatía	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Heces blandas	Náuseas Vómitos	
Trastornos hepatobiliares	Enzimas hepáticas elevadas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Prurito	Urticaria
Trastornos renales y urinarios			Hematuria Glucosuria

LETICIA FABBRI  
Farmacéutica  
MP14016 MN11455  
Co directora técnica  
Laboratorio DRAWER SA



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Flebitis Dolor en el lugar de la inyección Pirexia	Edema Escalofríos
Exploraciones complementarias		Creatinina en sangre elevada	

**PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

Propiedades farmacodinámicas La eficacia bactericida de la Ceftriaxona resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular de la bacteria. La Ceftriaxona posee in vitro un amplio espectro de acción con respecto a microorganismos Gramnegativos y Grampositivos. Permanece estable en amplia medida respecto de la mayoría de las β-lactamasas -tanto las penicilinasas como las cefalosporinasas- producidas por bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Es generalmente activa frente a los microorganismos siguientes, tanto in vitro como en las infecciones clínicas (v. Indicaciones terapéuticas).

Aerobios grampositivos Staphylococcus aureus (sensible a la meticilina), estafilococos coagulasa-negativos, Streptococcus pyogenes (β-hemolítico, grupo A), Streptococcus agalactiae (β- hemolítico, grupo B), estreptococos β-hemolíticos (otros grupos), Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae. Nota: Los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a las cefalosporinas, incluida la Ceftriaxona. En general, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium y Listeria monocytogenes son resistentes. Aerobios gramnegativos Acinetobacter Iwoffi, Acinetobacter anitratus (sobre todo A. baumannii), Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes odorans, bacterias del tipo de Alcaligenes, Borrelia burgdorferi, Capnocytophaga spp., Citrobacter diversus (incluido C. amalonaticus), Citrobacter freundii, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Enterobacter spp. (otras especies), Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis (antiguamente Branhamella catarrhalis), Moraxella osloensis, Moraxella spp. (otras especies), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoea, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus penneri, Proteus vulgaris, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas spp. (otras especies), Providentia rettgeri, Providentia spp. (otras especies), Salmonella typhi, Salmonella spp. (no tifoideas),

Serratia marcescens, Serratia spp. (otras especies), Shigella spp., Vibrio spp., Yersinia enterocolitica, Yersinia spp. (otras especies). Algunas cepas de estas especies son resistentes a la Ceftriaxona debido, fundamentalmente, a la producción de una β-lactamasa codificada cromosómicamente. Algunas cepas de estas especies son resistentes a la Ceftriaxona debido a la producción de una β-lactamasa de amplio espectro mediada por plásmidos. Nota: Muchas de las cepas de los microorganismos antedichos, que son multirresistentes a otros antibióticos (por ejemplo: aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos clásicos), son sensibles a la Ceftriaxona. Treponema pallidum es sensible in vitro y en los estudios con animales. Las investigaciones clínicas indican que la sífilis primaria y secundaria responde bien al tratamiento con Ceftriaxona. Con pocas excepciones, las cepas clínicas de P. aeruginosa son resistentes a la Ceftriaxona. Anaerobios Bacteroides spp. (sensibles a la bilis), Clostridium spp. (excepto C. difficile), Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium spp. (otras especies), Gaffkia anaerobica (antiguamente Peptococcus), Peptostreptococcus spp. Algunas cepas de estas especies son resistentes a la Ceftriaxona debido a la producción de β-lactamasa. Nota: Muchas cepas de Bacteroides productores de β-lactamasas (sobre todo B. fragilis) son resistentes. Clostridium difficile es resistente. La sensibilidad a la Ceftriaxona puede ser determinada mediante el test de difusión (con disco) o el test de dilución (gelosa o caldo de cultivo), técnicas estandarizadas que se utilizan para la determinación de la resistencia, recomendadas por el Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS). En lo que respecta a Ceftriaxona, el NCCLS ha fijado los valores límites siguientes para la interpretación de las pruebas:

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
**LETICIA FABBRI**  
 Farmacéutica  
 MP14016 MN11455  
 Co directora técnica  
 Laboratorio DRAWER SA

		Sensible	Moderadamente	Resistente
Prueba de dilución, concentración inhibidora en mg/l	=8	16-32	=64	
Prueba de difusión (disco con 30 µg de Ceftriaxona), diámetro de la zona de inhibición en mm	=21	20-14	=13	

Convendría probar los microorganismos con los discos de Ceftriaxona, dado que los tests in vitro han mostrado que son activos respecto de determinadas cepas que son resistentes a un disco que contiene antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

En lugar de las recomendaciones del NCCLS, otras normas estandarizadas, DIN o ICS por ejemplo, pueden ser utilizadas para la determinación de la resistencia.

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La Ceftriaxona manifiesta una cinética no lineal. Todos los parámetros farmacocinéticos, con excepción de la vida media de eliminación, son dosis-dependientes cuando se considera la concentración total (Ceftriaxona libre y Ceftriaxona unida a las proteínas) y aumentan en una medida inferior a la proporcional a la dosis. La ausencia de linealidad se debe a la saturación de la unión a las proteínas plasmáticas, y por tanto se observa en lo que respecta a la concentración plasmática total de Ceftriaxona, pero no a la Ceftriaxona libre (no unida a proteínas).

#### Absorción:

Durante la inyección I.M. de 1 g de Ceftriaxona se alcanzó una concentración plasmática máxima de 81 mg/l después de 2-3 horas. Las ABC de la concentración plasmática en función del tiempo después de la administración I.V. e I.M. son idénticas. Esto significa que la biodisponibilidad de la Ceftriaxona administrada por vía I.M. es del 100%. Después de la administración de una inyección I.V. rápida de Ceftriaxona de 500 mg y 1 g, la media de la concentración plasmática máxima de la Ceftriaxona es de unos 120 mg/l y 200 mg/l, respectivamente. Tras la administración en perfusión I.V. de Ceftriaxona en dosis de 500 mg, 1 g y 2 g, la concentración plasmática de Ceftriaxona es de unos 80 mg/l, 150 mg/l y 250 mg/l, respectivamente. Después de la inyección I.M., la media de la concentración plasmática máxima de la Ceftriaxona es aproximadamente la mitad de la observada cuando se administra por vía I.V. una dosis equivalente.

#### Distribución:

El volumen de distribución se sitúa entre 7 y 12 litros. Después de la administración de una dosis de 1-2 g, la Ceftriaxona revela buena penetración en los tejidos y los líquidos biológicos; concentraciones inhibitorias mínimas requeridas respecto de la mayoría de los gérmenes patógenos fueron medidas durante más de 24 horas en más de 60 tejidos y líquidos biológicos, entre los que podemos citar los pulmones, el corazón, las vías biliares, el hígado, el oído medio, la mucosa nasal, los huesos, los líquidos cefalorraquídeo, pleural y prostático, así como la sinovial. Durante la administración intravenosa, la Ceftriaxona difunde rápidamente en el líquido intersticial, donde concentraciones bactericidas respecto de los gérmenes sensibles persisten durante más de 24 horas.

#### Unión a las proteínas:

La Ceftriaxona se une de manera reversible a la albúmina. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 95 % cuando la concentración plasmática es inferior a 100 mg/l, la unión pasa a 85 % para una concentración de 300 mg/l. Por el hecho del menor tenor del líquido intersticial en albúmina, la fracción de Ceftriaxona libre es allí más elevada que en el plasma.

#### Penetración en determinados tejidos:

La Ceftriaxona atraviesa las meninges, sobre todo cuando están inflamadas. La medida de la concentración máxima de Ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con meningitis bacteriana es  $\leq 25$  % de la concentración plasmática, en comparación con el 2 % de la concentración plasmática en pacientes sin inflamación meníngea. La concentración máxima de Ceftriaxona en el LCR se alcanza aproximadamente 4-6 horas después de la inyección I.V. La Ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeña cantidad en la leche materna.



La Ceftriaxona no se metaboliza en el organismo propiamente dicho, sólo después de haber sido excretada con la bilis en la luz intestinal se transforma en metabolitos inactivos por la flora intestinal.

#### Eliminación:

El clearance plasmático es de 10-22 ml/minuto y el clearance renal de 5-12 ml/minuto. La Ceftriaxona se elimina sin modificación en un 50-60 % por los riñones y en un 40-50 % con la bilis. La vida media plasmática en el adulto es de aproximadamente 8 horas.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales:

En los pacientes con insuficiencia renal o hepática la farmacocinética de la Ceftriaxona se modifica poco y la vida media de eliminación es ligeramente prolongada (menos de 2 veces), incluso en pacientes con una grave afectación de la función renal. El leve aumento de la vida media en la insuficiencia renal se explica por la elevación compensatoria del aclaramiento no renal, que da lugar a una disminución de la unión a las proteínas y al aumento correspondiente del aclaramiento no renal de la Ceftriaxona total. En pacientes con insuficiencia hepática, la vida media de eliminación de la Ceftriaxona no aumenta, debido a la elevación compensatoria del aclaramiento renal. Esto se debe también a que la fracción de Ceftriaxona libre en plasma se eleva, lo que contribuye al aumento paradójico del aclaramiento total del fármaco observado, con un incremento del volumen de distribución paralelo al del aclaramiento total.

#### Ancianos:

En los ancianos mayores de 75 años, la vida media de eliminación suele ser aproximadamente de 2 a 3 veces mayor que en los adultos jóvenes.

#### Niños:

La vida media de la Ceftriaxona es prolongada en los neonatos. Desde el nacimiento hasta los 14 días de vida, las concentraciones de Ceftriaxona pueden aumentar más por factores como la filtración glomerular reducida y la alteración de la unión a las proteínas. Durante la infancia, la vida media es menor que en los neonatos o los adultos. El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución de la Ceftriaxona total son mayores en los neonatos, lactantes y niños que en los adultos.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

##### Teratogenicidad:

En estudios de reproducción en animales no se ha observado embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad ni efectos adversos en la fecundidad de machos o hembras ni en el desarrollo perinatal y posnatal. En los primates tampoco se ha observado embriotoxicidad ni teratogenicidad.

#### **SOBREDOSIFICACION**

Como no hay un antídoto específico, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte, la concentración en caso de sobredosis no se reduce mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología".

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648; 4658-7777

#### **PRESENTACION**

Envases conteniendo 1, 50 y 100 frasco-ampollas, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

#### **CONSERVACION**

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en el envase original cerrado. Las soluciones mantienen su estabilidad física y química durante 6 horas a temperatura ambiente (o 24 horas en el refrigerador a 2-8°C).

**"Mantener fuera del alcance de los niños"**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 52.299

Director Técnico: Alejandro Néstor Bovetti - Farmacéutico.

Elaborado por: Laboratorio **DRAWER S.A.**

Dorrego 127 Quilmes. Buenos Aires. Argentina

**"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"**

**LETICIA FABBRI**  
Farmacéutica  
MP14016 MNI 1455  
Co directora técnica  
Laboratorio DRAWER SA