



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2695

BUENOS AIRES, 08 MAY 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023438-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED representada en Argentina por INVESTI FARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CEFTRIAXONA ROCHE / CEFTRIAXONA, forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN IM O IV, 500 mg/vial; 1 g/vial; POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 2 g/vial, autorizado por el Certificado N° 38.103.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 259 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2695

Por ello:

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

DISPONE:

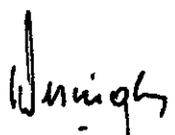
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 190 a 258, desglosando de fojas 190 a 212, para la Especialidad Medicinal denominada CEFTRIAXONA ROCHE / CEFTRIAXONA, forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN IM O IV, 500 mg/vial; 1 g/vial; POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 2 g/vial, propiedad de la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED representada en Argentina por INVESTI FARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.103 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

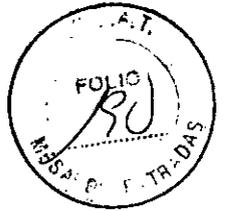
Expediente N° 1-0047-0000-023438-12-3

DISPOSICIÓN N° 2695


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9
m

2695



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE

Ceftriaxona Roche
Ceftriaxona
Roche

Polvo para solución para inyección i.m. ó i.v.
Polvo para solución para infusión i.v.

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

Inyección intramuscular

Cada vial contiene 500 mg de ceftriaxona.
Solvente: Cada ampolla de 2 ml contiene solución de clorhidrato de lidocaína al 1%.

Cada vial contiene 1 g de ceftriaxona.
Solvente: Cada ampolla de 3,5 ml contiene solución de clorhidrato de lidocaína al 1%.

Inyección intravenosa

Cada vial contiene 500 mg de ceftriaxona.
Solvente: Cada ampolla de 5 ml contiene agua para inyectables.

Cada vial contiene 1 g de ceftriaxona.
Solvente: Cada ampolla de 10 ml contiene agua para inyectables.

Infusión intravenosa

Cada vial contiene 2 g de ceftriaxona.

Ceftriaxona Roche contiene aproximadamente 83 mg (3,6 mEq) de sodio por gramo de actividad de ceftriaxona.

Acción terapéutica

Agente antibacteriano betalactámico para uso sistémico; cefalosporina de tercera generación.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

M



Indicaciones

Ceftriaxona Roche está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la ceftriaxona:

- Infecciones del aparato respiratorio, en particular las neumonías, así como las infecciones de la esfera otorrinolaringológica.
- Infecciones abdominales (peritonitis, infecciones de las vías biliares y del tracto gastrointestinal).
- Infecciones renales y de las vías urinarias.
- Infecciones de los órganos genitales, inclusive gonorrea.
- Septicemia.
- Infecciones de los huesos, de las articulaciones, de los tejidos blandos, de la piel y heridas.
- Infecciones en pacientes con defensas inmunitarias disminuidas.
- Meningitis.
- Enfermedad de Lyme diseminada (estadios II y III).
- 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.

Se deben respetar las recomendaciones oficiales sobre la forma apropiada de uso de antibióticos, en particular, las recomendaciones de empleo destinadas a evitar el aumento de la resistencia a los antibióticos.

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: J01D D04.

Grupo farmacoterapéutico: Antibacteriano betalactámico para uso sistémico; cefalosporina de tercera generación.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. PIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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 (*véanse Indicaciones; y Posología y formas de administración*).

Tabla 1. Gérmenes aerobios Grampositivos.

Gérmenes aerobios Grampositivos	Valores medianos	
	CIM ₅₀ * (en mg/l)	CIM ₉₀ ** (en mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)	4	4
Estafilococos, coagulasa-negativos	4	16
<i>Streptococcus pyogenes</i> (beta-hemolítico, grupo A)	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i> (beta-hemolítico, grupo B)	$\leq 0,06$	0,06
Estreptococos, beta-hemolíticos (ni grupo A ni grupo B)	$\leq 0,06$	0,06
<i>Streptococcus viridans</i>	0,125	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,06$	0,06

* CIM: Concentración inhibitoria mínima respecto del 50% de las cepas probadas.

** CIM: Concentración inhibitoria mínima respecto del 90% de las cepas probadas.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

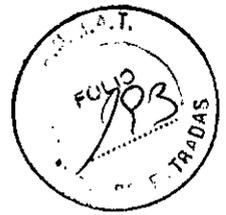


Tabla 2. Gérmenes aerobios Gramnegativos.

Gérmenes aerobios Gramnegativos	Valores medianos	
	CIM ₅₀ (en mg/l)	CIM ₉₀ (en mg/l)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	8
<i>Acinetobacter anitratus</i> ¹ (principalmente <i>A. baumannii</i>)	8	32
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0,25	4
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	8
<i>Alcaligenes odorans</i>	≤ 0,25	0,5
Bacterias del género <i>Alcaligenes</i>	≤ 0,25	0,5
<i>Borrelia burgdorferi</i>	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	16
<i>Capnocytophaga</i> spp.	≤ 0,06	4
<i>Citrobacter diversus</i> (incluso <i>C. amalonaticus</i>)	0,125	0,125
<i>Citrobacter freundii</i> ¹	0,125	16
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0,06	0,125
<i>Enterobacter aerogenes</i> ¹	2	16
<i>Enterobacter cloacae</i> ¹	0,5	16
<i>Enterobacter</i> spp. (otros) ¹	0,25	32
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,004	0,004
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,008	0,06
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,016	0,06
<i>Hafnia Alves</i>	0,125	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤ 0,06	0,125

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

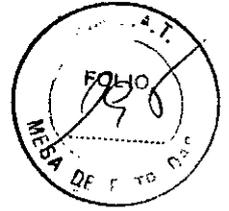
ml



Tabla 2. Gérmenes aerobios Gramnegativos. (Continuación).

Gérmenes aerobios Gramnegativos	Valores medianos	
	CIM ₅₀ (en mg/l)	CIM ₉₀ (en mg/l)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ²	≤ 0,06	0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i> (antes <i>Branhamella catarrhalis</i>)	0,125	0,5
<i>Moraxella osloensis</i>	≤ 0,25	≤ 0,25
<i>Moraxella spp</i> (otros)	≤ 0,25	≤ 0,25
<i>Morganella morganii</i>	0,06	1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,008	0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,008	0,008
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,06	0,06
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	≤ 0,06	0,06
<i>Proteus mirabilis</i>	≤ 0,06	0,06
<i>Proteus penneri</i> ¹	1	64
<i>Proteus vulgaris</i>	≤ 0,06	2
<i>Pseudomonas fluorescens</i> ¹	16	64
<i>Pseudomonas spp.</i> (otros) ¹	8	16
<i>Providencia rettgeri</i>	≤ 0,06	2
<i>Providencia spp.</i> (otros)	≤ 0,06	0,5
<i>Salmonella Typha</i>	≤ 0,06	0,125
<i>Salmonella spp.</i> (tipo enteritidis)	≤ 0,06	0,06
<i>Serratia marcescens</i>	0,5	2
<i>Serratia spp.</i> (otros)	0,25	16

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

**Tabla 2.** Gérmenes aerobios Gramnegativos. (Continuación).

Gérmenes aerobios Gramnegativos	Valores medianos	
	CIM ₅₀ (en mg/l)	CIM ₉₀ (en mg/l)
<i>Shigella</i> spp.	0,03	0,25
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,06	0,25
<i>Yersinia enterocolitica</i>	≤ 0,125	0,125
<i>Yersinia</i> spp. (otros)	0,25	2

Tabla 3. Gérmenes anaerobios.

Gérmenes anaerobios	Valores medianos	
	CIM ₅₀ (en mg/l)	CIM ₉₀ (en mg/l)
<i>Bacteroides</i> spp ³ (sensibles a la bilis)	2	16
<i>Clostridium</i> spp. (sin el grupo <i>C. perfringens</i>)	2	16
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	2
<i>Fusobacterium</i> spp. (otros)	0,125	0,25
<i>Gaffkia anaerobica</i> (antes <i>Peptococcus</i>)	0,125	1
<i>Peptostreptococcus</i>	0,125	1

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:

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

2695



Tabla 4. Valores límites para la interpretación de las pruebas.

	Sensibilidad	Sensibilidad media	Resistencia
Test de dilución Concentraciones inhibitorias en mg/l	≤ 8	16 - 32	≥ 64
Test de difusión (disco impregnado en 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.

Resistencias

¹ Algunos aislamientos de estas especies son resistentes a ceftriaxona debido principalmente a la producción de β-lactamasas codificadas cromosómicamente.

² Algunos aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* son resistentes a la ceftriaxona como consecuencia de la producción de β-lactamasas mediada por plásmidos.

³ Algunos aislamientos de *Bacteroides* spp. son resistentes a la ceftriaxona.

Numerosas cepas de *Bacteroides* (en particular *B. fragilis*) productoras de β-lactamasas son resistentes a la ceftriaxona.

Clostridium difficile es resistente.

Algunas especies de *Staphylococcus* resistentes a la meticilina son resistentes a las cefalosporinas, incluso a la ceftriaxona. En general, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Listeria monocytogenes* son resistentes.

Numerosas cepas de gérmenes aerobios Gramnegativos que presentan una resistencia múltiple a otros antibióticos tales como las aminopenicilinas y las ureidopenicilinas, antiguas cefalosporinas y aminoglucósidos, son sensibles a la ceftriaxona. *Treponema pallidum* es sensible *in vitro* y en el animal. Estudios clínicos evidenciaron que la sífilis primaria y secundaria responde bien al tratamiento con ceftriaxona.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

269



Con pocas excepciones, los aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a la ceftriaxona.

Propiedades farmacocinéticas

La ceftriaxona manifiesta una cinética no lineal. Todos los parámetros farmacocinéticos, con excepción de la vida media de eliminación, son dosis-dependiente cuando se considera la concentración total (ceftriaxona libre y ceftriaxona ligada a las proteínas).

Absorción

Durante la inyección i.m. de una dosis única de 1 g de ceftriaxona, se alcanzó una concentración plasmática máxima de 81 mg/l después de 2 -3 horas de la administración. Durante la infusión i.v. de una dosis única de 1 g, se obtuvo después de 30 minutos de la administración una concentración de $168,1 \pm 28,2$ mg/l. Durante la infusión i.v. de una dosis única de 2 g, la concentración obtenida después de 30 minutos de la administración fue de $256,9 \pm 16,8$ mg/l.

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%.

Distribución

El volumen de distribución se sitúa entre 7 y 12 litros.

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.

Después de la administración de una dosis de 1 - 2 g, la ceftriaxona revela buena penetración en los tejidos y los fluidos 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 fluidos biológicos, incluyendo los pulmones, el corazón, las vías biliares, el hígado, el oído medio, la mucosa nasal, los huesos, los líquidos cefalorraquídeo, pleural, prostático y sinovial.

Unión a proteínas

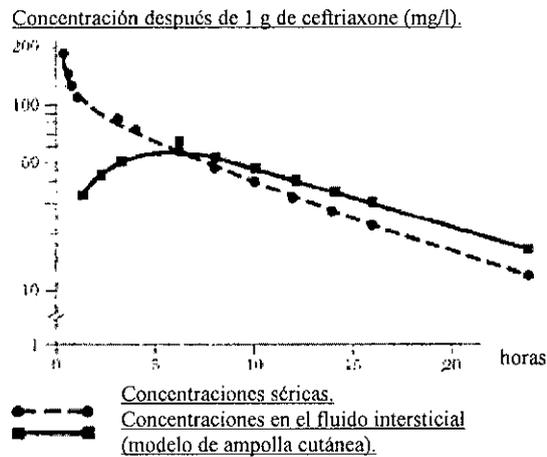
La ceftriaxona se une de manera reversible a la albúmina, y la ligadura disminuye a medida que la concentración aumenta, por ejemplo: de 95% de unión para una concentración plasmática inferior a 100 mg/l, la ligadura pasa a 85% de unión para una concentración de 300 mg/l. Debido al menor contenido de albúmina, la proporción de ceftriaxona libre en el fluido intersticial es correspondientemente mayor que en el plasma.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

M



Figura 1.



Penetración en tejidos determinados

La ceftriaxona atraviesa las meninges inflamadas de los recién nacidos, lactantes y niños. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) su concentración máxima se alcanza en aproximadamente 4 horas después de la administración i.v. y se eleva en promedio a 18 mg/l con una dosis de 50 - 100 mg/kg. La concentración media en el LCR corresponde al 17% de la concentración plasmática en la meningitis bacteriana y al 4% en la meningitis aséptica, 24 horas después de la inyección i.v. de una dosis de Ceftriaxona Roche correspondiente a 50 - 100 mg/kg de peso corporal (recién nacidos y lactantes, respectivamente), con valores superiores a 1,4 mg de ceftriaxona por litro medidos en el LCR.

Adultos con meningitis

La administración de 50 mg/kg alcanza en un período de 2 a 24 horas concentraciones en el LCR varias veces superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas requeridas para los gérmenes más frecuentes de la meningitis.

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeña cantidad en la leche materna (3 - 4% de la concentración plasmática alcanzada en la madre después de 4 - 6 horas).

Biotransformación

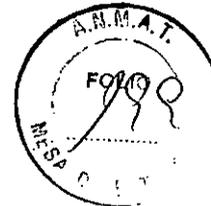
La ceftriaxona no se metaboliza en el organismo propiamente dicho, sólo después de haber sido excretada con la bilis en la luz intestinal se transforma en metabolitos inactivos por la flora intestinal.

Eliminación

El clearance plasmático es de 10 - 22 ml/minuto y el clearance renal de 5 - 12 ml/minuto.

La ceftriaxona se elimina bajo forma inmodificada 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.

INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica



Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

En el recién nacido, la eliminación se efectúa en alrededor del 70% por vía renal.

En el lactante de menos de 8 días, la vida media plasmática es aproximadamente 2 - 3 veces más prolongada que en el adulto joven en estado de buena salud.

Pacientes de edad avanzada

En las personas mayores de 75 años de edad, la vida media plasmática es aproximadamente 2 - 3 veces más prolongada que en el adulto joven en estado de buena salud.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

En los pacientes con *insuficiencia renal* o un trastorno de la función hepática de intensidad leve a moderada, la farmacocinética de la ceftriaxona se altera solo mínimamente y la vida media de eliminación es solo ligeramente prolongada. Cuando sólo la función renal está deteriorada, hay un aumento de la eliminación de la ceftriaxona por vía biliar; por el contrario, si sólo la función hepática está alterada, la eliminación por vía renal aumenta.

Datos preclínicos sobre seguridad

Teratogénesis

Estudios sobre la reproducción en animales no han mostrado evidencias de embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad o efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina, el parto o el desarrollo perinatal y posnatal. En los primates, no se observó embriotoxicidad o teratogenicidad.

Posología y formas de administración

Dosis habitual

Adultos y niños mayores de 12 años

En general, 1 - 2 g de Ceftriaxona Roche, una vez por día (cada 24 horas). En infecciones severas o en presencia de gérmenes medianamente sensibles, la dosis puede aumentarse hasta los 4 g, una vez por día.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía según la indicación y la evolución de la enfermedad. Al igual que con la terapia con antibióticos en general, la administración de Ceftriaxona Roche debe continuarse durante un mínimo de 48 - 72 horas después que el paciente está sin fiebre o se haya obtenido evidencia de erradicación bacteriana.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Tratamiento combinado

Bajo condiciones experimentales se ha demostrado sinergismo entre Acantex 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*. Para evitar problemas de incompatibilidad física, ambos fármacos deben ser administrados por separado, en las dosis recomendadas.

Pautas posológicas especiales

Meningitis

En la meningitis bacteriana, en lactantes y niños, el tratamiento debe iniciarse con 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:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 días
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 días
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 días

Enfermedad de Lyme (Borreliosis)

La dosis es de 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 Roche.

Profilaxis perioperatoria

Para prevenir infecciones posoperatorias en cirugía potencial o efectivamente contaminada, el criterio recomendado, dependiendo del riesgo de infección, es administrar una dosis única de 1 - 2 g de Ceftriaxona Roche, 30 a 90 minutos antes del acto quirúrgico.

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

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

2695



Poblaciones especiales

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños hasta 12 años

Se recomiendan los siguientes esquemas posológicos, administrados una vez por día:

Recién nacidos (hasta los 14 días): 20 - 50 mg por kg de peso corporal por día. La dosis diaria no debe sobrepasar los 50 mg/kg. No es necesario establecer diferencias entre recién nacidos prematuros y con edad gestacional normal.

La ceftriaxona está contraindicada en recién nacidos (≤ 28 días) si éstos requieren (o se supone que van a necesitar) tratamiento con soluciones i.v. que contienen calcio, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio, tales como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxonato de calcio (*véase Contraindicaciones*).

Recién nacidos, lactantes y niños (15 días hasta 12 años): 20 - 80 mg/kg de peso corporal por día. En niños con peso corporal igual o mayor de 50 kg, deberá administrarse la dosis del adulto.

Dosis i.v. de 50 mg/kg de peso o más deberán suministrarse por infusión en un período no menor de 30 minutos.

Pacientes de edad avanzada

La dosis habitual recomendada para adultos no requiere modificación en el caso de pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

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

En casos de insuficiencia renal y hepática severas concomitantes, deberán determinarse las concentraciones plasmáticas de Ceftriaxona Roche a intervalos regulares. Pueden requerirse ajustes posológicos, dado que la velocidad de eliminación puede estar reducida en estos pacientes.

En pacientes sometidos a diálisis no se requieren dosis adicionales suplementarias a continuación de la misma. Deberán controlarse las concentraciones séricas para determinar posibles ajustes posológicos, dado que en estos pacientes la velocidad de eliminación puede estar reducida. No sobrepasar los 2 g/día en los pacientes dializados.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica y Química
Directora Técnica

ru



Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con daño hepático no es necesario reducir la posología, siempre que la función renal no sea perjudicada.

Formas de administración

Ceftriaxona Roche sólo debe utilizarse en la forma en que se indica en *Observaciones particulares*.

Contraindicaciones

- Ceftriaxona Roche está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos cefalosporínicos. Los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina pueden también ser alérgicos a Ceftriaxona Roche.
- Los recién nacidos hiperbilirrubinémicos y los prematuros no deben ser tratados con ceftriaxona. Estudios *in vitro* han demostrado que ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de su ligadura a la albúmina sérica, conduciendo a un posible riesgo de encefalopatía por bilirrubina en estos pacientes.
- La ceftriaxona está contraindicada en recién nacidos (≤ 28 días) si éstos requieren (o se supone que van a necesitar) tratamiento con soluciones i.v. que contienen calcio, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio tales como nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxonato de calcio (*véanse Posología y formas de administración; 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 Roche y líquidos que contenían calcio. En algunos de estos casos, la misma línea de infusión intravenosa se utilizó tanto para Ceftriaxona Roche como para los líquidos que contenían calcio y en algunos se observó un precipitado en la línea de infusión intravenosa. Por lo menos, se informó un desenlace fatal en un recién nacido al que se había administrado Ceftriaxona Roche 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*).

Precauciones y advertencias

Como con otras cefalosporinas, también se han comunicado reacciones anafilácticas con desenlace fatal, incluso en pacientes sin antecedentes alérgicos o expuestos previamente. En presencia de tales reacciones, interrumpir inmediatamente la administración de Ceftriaxona Roche y comenzar un tratamiento adecuado.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

La ceftriaxona puede prolongar el tiempo de tromboplastina. En caso de sospecha de deficiencia de vitamina K, se recomienda controlar el valor de Quick.

Se ha observado anemia hemolítica mediada por el sistema inmune en pacientes que recibieron antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, incluyendo Ceftriaxona Roche. 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 etiología.

Se ha notificado *Clostridium difficile* asociado con diarrea (CDAD) con el empleo de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Ceftriaxona Roche, 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. Están contraindicados los inhibidores del peristaltismo en estos casos.

Así como con otros agentes antibacterianos pueden presentarse sobreinfecciones con microorganismos no susceptibles. Por lo tanto, es fundamental un seguimiento estricto de los pacientes, y se deben tomar las medidas apropiadas.

Se han detectado, por medio de la ultrasonografía de la vesícula biliar, sombras que han sido confundidas con cálculos biliares, en pacientes a quienes se suministró dosis más elevadas que las recomendadas en forma estándar. Estas sombras son, sin embargo, precipitados de sales de calcio de ceftriaxona en la bilis, que desaparecen al completar o discontinuar la administración de Ceftriaxona Roche. Raramente estos hallazgos fueron asociados con síntomas. En casos sintomáticos se recomienda una conducta conservadora no quirúrgica. La suspensión del tratamiento con Ceftriaxona Roche en casos sintomáticos debe estar de acuerdo con el criterio médico.

INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

M



La ceftriaxona debe ser reconstituida o diluida en soluciones libres de calcio por el riesgo de precipitación de ceftriaxonato de calcio. Se han descrito casos de reacciones fatales por la precipitación de sales cálcicas de ceftriaxona en riñones y pulmones de recién nacidos, que recibieron ceftriaxona y soluciones de calcio por canalizaciones separadas y en momentos diferentes. Por esta razón, no se debe administrar por vía intravenosa soluciones que contengan iones de calcio a recién nacidos por al menos 48 horas después de la última administración de ceftriaxona (*véase Contraindicaciones*).

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 infusión (*véanse Contraindicaciones, Interacciones y Reacciones adversas*).

En raras ocasiones se informaron casos de pancreatitis, posiblemente causada por obstrucción biliar en pacientes tratados con Ceftriaxona Roche. 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 Roche en la vesícula biliar desempeñan la función de factor desencadenante o cofactor.

La seguridad y la efectividad de Ceftriaxona Roche en recién nacidos, lactantes y niños han sido establecidas para las dosificaciones mencionadas en la sección "*Posología y formas de administración*". Los estudios han demostrado que ceftriaxona pueden desplazar a la bilirrubina de su ligadura a la albúmina sérica.

Ceftriaxona Roche no debe utilizarse en recién nacidos (en particular prematuros) por el riesgo de que se desarrolle una encefalopatía por bilirrubina (*véase Contraindicaciones*).

Durante tratamientos prolongados deberá controlarse periódicamente el recuento sanguíneo completo.

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal tratados concomitantemente con aminósidos o diuréticos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios específicos de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, como es posible que se produzcan efectos indeseables como vértigo, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada con Ceftriaxona Roche.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Fertilidad, embarazo y lactancia

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. No obstante, Ceftriaxona Roche no debe administrarse durante el embarazo, particularmente en los primeros 3 meses, salvo en los casos formalmente indicados.

Lactancia

Como se ha comprobado que la ceftriaxona es excretada en la leche materna, aunque sea en cantidades pequeñas, la preparación no debe administrarse durante el período de lactancia. Si es absolutamente necesario realizar el tratamiento, se debe interrumpir la lactancia.

Interacciones

No se ha observado hasta ahora que la administración simultánea de altas dosis de Ceftriaxona Roche y diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) en dosis elevadas afecte la función renal.

No existe evidencia de que Ceftriaxona Roche aumente la toxicidad renal de los aminoglucósidos. De todos modos, las dos preparaciones deben ser administradas separadamente (*véase Observaciones particulares*).

La ingesta de alcohol después de la administración de Ceftriaxona Roche no suscita efectos similares a los del disulfiram.

La ceftriaxona no contiene el núcleo N-metiltiotetrazol asociado con posible intolerancia al etanol y trastornos hemorrágicos observados con otras cefalosporinas.

La eliminación de Ceftriaxona Roche no es alterada por probenecid.

Los bacteriostáticos pueden interferir desfavorablemente el efecto bactericida de las cefalosporinas.

Durante un estudio *in vitro*, se observaron efectos antagonistas con una asociación de cloranfenicol y ceftriaxona.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



No utilizar diluyentes que contengan calcio, tales como la solución de Ringer o la solución de Hartmann para reconstituir los viales de Ceftriaxona Roche o para diluir un vial reconstituido para administración i.v. dado que puede formarse un precipitado. La precipitación de ceftriaxonato de calcio puede ocurrir cuando Ceftriaxona Roche se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma línea de administración i.v.. Ceftriaxona Roche no debe ser utilizado simultáneamente con soluciones que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio, tales como la nutrición parenteral a través de una vía en Y.

Sin embargo, en pacientes que no sean recién nacidos, Ceftriaxona Roche y las soluciones de calcio pueden ser administradas uno a continuación de otro si las líneas de infusión están rigurosamente lavadas entre infusiones 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 y formas de administración; y Contraindicaciones*).

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

Reacciones adversas

Experiencia poscomercialización

Durante el tratamiento con Ceftriaxona Roche se han registrado las siguientes reacciones adversas que se resolvieron espontáneamente o al suspender la medicación:

Infecciones e infestaciones

Raras: Micosis del tracto genital, sobreinfección por organismos no sensibles.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, prolongación del tiempo de tromboplastina.

Raras: Aumento de la creatinina sérica.

Muy raras: Trastornos de la coagulación.

Se han comunicado casos aislados de agranulocitosis ($< 500 \text{ mm}^3$), la mayoría de ellos después de 10 días de tratamiento y después de dosis totales de 20 g o más.

El hemograma debe ser controlado regularmente durante el tratamiento prolongado. Se ha observado un ligero aumento del tiempo de protrombina.

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

M



Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Deposiciones blandas/diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y glositis.

Raras: Pancreatitis, eventualmente causada por obstrucción de las vías biliares. La mayor parte de los pacientes afectados presentaban factores de riesgo de colestasis y de microlitiasis biliar como por ejemplo, una intervención quirúrgica mayor, enfermedad severa o alimentación exclusivamente parenteral. No se excluye que Ceftriaxona Roche pueda desempeñar un rol en la formación de precipitados biliares y sea un factor desencadenante o cofactor.

Muy raras: Enterocolitis pseudomembranosa.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Precipitación sintomática de sales cálcicas de ceftriaxona en la vesícula biliar de niños, colelitiasis reversible de niños. Estas alteraciones sólo se observan muy raramente en adultos (*véase Precauciones y advertencias*).

Frecuentes: Elevación sérica de enzimas hepáticas (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema.

Muy raras: Reacciones cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell/epidermólisis necrosante subaguda).

Trastornos renales y urinarios

Raras: Oliguria.

Muy raras: Los precipitados renales se observan con mayor frecuencia en niños de más de 3 años de edad que recibieron dosis diarias elevadas (≥ 80 mg/kg/día, por ejemplo) o dosis globales mayores de 10 g, y que presentan algunos otros factores de riesgo (aporte líquido reducido, reposo en cama, etc.). Esta manifestación puede ser sintomática o asintomática y puede inducir insuficiencia renal; es reversible luego de la interrupción del tratamiento con Ceftriaxona Roche.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Cefalea, vértigo, fiebre, escalofríos, reacciones anafilácticas o anafilactoides

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Aparición de reacciones inflamatorias (flebitis) en la pared venosa después de la administración i.v., las que pueden ser reducidas a un mínimo inyectando la solución en forma lenta (2 - 4 minutos).

La inyección intramuscular sin lidocaína es dolorosa.

Interacción con el calcio

Se realizaron dos estudios *in vitro*, a fin de examinar la interacción de ceftriaxona y calcio; en uno se utilizó plasma de adultos y en el otro plasma de cordón umbilical de recién nacidos. Se utilizaron concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (superiores a las concentraciones alcanzadas *in vivo* después de la administración de 2 g de ceftriaxona en infusión de 30 minutos) asociadas a concentraciones de calcio de hasta 12 mM (48 mg/dl). La recuperación de ceftriaxona disminuye con concentraciones de calcio iguales o superiores a 6 mM (24 mg/dl) en el plasma de adultos, y a concentraciones de 4 mM (16 mg/dl) o más en el plasma de recién nacidos. Esto puede reflejar la formación de precipitados de ceftriaxonato de calcio.

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 Roche y soluciones que contenían calcio. En algunos de estos casos, la misma línea de infusión intravenosa se utilizó tanto para Ceftriaxona Roche como para las soluciones que contenían calcio y en algunos se observó un precipitado en la línea de infusión intravenosa. Por lo menos, se informó un desenlace fatal en un recién nacido al que se había administrado Ceftriaxona Roche y soluciones 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 Precauciones y advertencias*).

Influencia sobre los métodos de diagnóstico

En casos raros, en los pacientes tratados con Ceftriaxona Roche el test de Coombs puede dar resultados falsamente positivos. Al igual que otros antibióticos, Ceftriaxona Roche 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 Roche debe realizarse mediante un método enzimático.

M

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Sobredosificación

En casos de sobredosis, la concentración plasmática no se reduce mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existe ningún antídoto específico. Las sobredosis deben tratarse en forma sintomática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Ceftriaxona Roche no debe ser asociado a soluciones que contengan calcio, como las soluciones de Hartmann y Ringer.

La ceftriaxona es incompatible con amsacrina, vancomicina y fluconazol, al igual que con los aminoglucósidos.

Ceftriaxona Roche no puede ser mezclado con los medicamentos mencionados en *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Período de validez

500 mg, 1 g y 2 g: 36 meses.

Las soluciones reconstituídas conservan su estabilidad física y química durante 6 horas a temperatura ambiente ó 24 horas en heladera a 2° C - 8° C.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse a temperatura inferior a 30° C.

Conservar el vial en el envase original cerrado.

Para las condiciones de conservación de las soluciones reconstituidas, véase "*Período de validez*".

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

M



Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Método de administración

En general: Las soluciones reconstituidas deben ser utilizadas inmediatamente después de su preparación.

Ceftriaxona Roche se administra por vía intramuscular o intravenosa (en inyección o en infusión).

En función de la concentración las soluciones 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 Ceftriaxona Roche 500 mg en 2 ml ó Ceftriaxona Roche 1 g en 3,5 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.

Inyección intravenosa: Se disuelve Ceftriaxona Roche 500 mg en 5 ml ó Ceftriaxona Roche 1 g en 10 ml de agua para inyectables. La administración intravenosa debe aplicarse en un período de 2 a 4 minutos.

Infusión intravenosa: Se disuelve Ceftriaxona Roche 2 g en 40 ml de una de las siguientes soluciones libres de calcio: cloruro de sodio al 0,9%, cloruro de sodio al 0,45% + dextrosa al 2,5%, dextrosa al 5% ó al 10%, dextrano al 6% en dextrosa al 5%, solución de hidroxietilamidona al 6 - 10% y agua para inyectables. La infusión intravenosa debe aplicarse en un período no menor de 30 minutos.

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

No obstante, 2 g de ceftriaxona y 1 g de ornidazol son física y químicamente compatibles en 250 ml de solución fisiológica de cloruro de sodio o de solución dextrosada.

No utilizar diluyentes que contengan calcio, tales como la solución de Ringer o la solución de Hartmann para reconstituir los viales de Ceftriaxona Roche o para diluir un vial reconstituido para administración i.v. dado que puede formarse un precipitado. La precipitación de ceftriaxonato de calcio puede ocurrir cuando Ceftriaxona Roche se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma línea de administración i.v.. Ceftriaxona Roche no debe ser utilizado simultáneamente con soluciones que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio, tales como la nutrición parenteral a través de una vía en Y.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Biotecnológica
Directora Técnica

M



Sin embargo, en pacientes que no sean recién nacidos, Ceftriaxona Roche y las soluciones de calcio pueden ser administradas uno a continuación de otro si las líneas de infusión están rigurosamente lavadas entre infusiones con un líquido compatible (*véase Interacciones*).

No se notificaron reportes de interacciones entre la ceftriaxona y las preparaciones que contienen calcio administradas por vía oral, ni entre la ceftriaxona administrada por vía intramuscular y las preparaciones que contienen calcio (administradas por vía intravenosa u oral).

Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Envases para inyección intramuscular

Vial con 500 mg + 1 ampolla de solvente (2 ml) de solución de clorhidrato de lidocaína al 1%, envase con 1.

Vial con 1 g + 1 ampolla de solvente (3,5 ml) de solución de clorhidrato de lidocaína al 1%, envase con 1.

Envases para inyección intravenosa

Vial con 500 mg + 1 ampolla de 5 ml de agua para inyectables, envase con 1.

Vial con 1 g + 1 ampolla de 10 ml de agua para inyectables, envase con 1.

Envase para infusión intravenosa

Vial con 2 g, envase con 1.

Para hospitales

Vial con 1g i.m., envase con 25

Vial con 1g i.v., envase con 25

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

m

2695



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.103.

Elaborado por: F. Hoffmann-La Roche S.A., Basilea, Suiza,
Planta Kaiseraugst

Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

Importado por: Investi Farma S. A.
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW
Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Viviana S. Rivas
Farmacéutica y Bioquímica

Fecha de la última revisión: Diciembre 2012.
RI + CDS: 5.0C.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

m