



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-88593733-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-88593733-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NORGREEN S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada CEFTRIAXONA NORGREEN / CEFTRIAXONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE, CEFTRIAXONA 250 mg – 500 mg – 1000 mg – 2000 mg; aprobado por Certificado N° 58.167.

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 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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma NORGREEN S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CEFTRIAXONA NORGREEN / CEFTRIAXONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA

INYECTABLE, CEFTRIAXONA 250 mg – 500 mg – 1000 mg – 2000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-106226000-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.167 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-88593733-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.08 16:49:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.08 16:49:51 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**CEFTRIAXONA NORGREEN
CEFTRIAXONA**

Polvo Estéril para Inyección IV/ IM
Venta Bajo Receta Archivada
Uso Hospitalario y Profesional Exclusivo
Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:
Ceftriaxona (como sal sódica) 250 mg
Ceftriaxona (como sal sódica) 500 mg
Ceftriaxona (como sal sódica) 1 g
Ceftriaxona (como sal sódica) 2 g

DESCRIPCIÓN

La ceftriaxona es un antibiótico estéril, semisintético del grupo de las cefalosporinas, para administración intravenosa o intramuscular.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Antibiótico de tercera generación de uso parenteral y acción prolongada, con actividad frente a microorganismos Gram positivos, Gram negativos y otros gérmenes patógenos. La acción bactericida de la ceftriaxona resulta de la inhibición de la síntesis de las paredes celulares bacterianas. La ceftriaxona tiene un alto grado de estabilidad en presencia de betalactamasas, tanto penicilinasas como cefalosporinasas, de las bacterias Gram negativas y Gram-positivas.
Clasificación ATC: J01DD04.

INDICACIONES

La ceftriaxona está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones causada por microorganismos susceptibles.

Infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, o *Serratia marcescens*.

Infecciones cutáneas y de la estructura de la piel provocadas por *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis* o variedades de *Peptostreptococcus*.

Infecciones del tracto urinario y genital (complicadas y no complicadas) causadas por *Escherichia Coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*.

Gonorrea no complicada (cervical/ uretral y rectal) causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, incluyendo tanto las cepas productoras como las no productoras de penicilasa y gonorrea faríngea provocada por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* no productoras de penicilasas.

Chancro blando, sífilis.

Enfermedad inflamatoria pélvica causada por *Neisseria gonorrhoeae*. Ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, no actúa contra *Chlamydia trachomatis*. Por lo tanto, cuando se utilizan cefalosporinas en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica y *Chlamydia trachomatis* es uno de los patógenos sospechados debe agregarse una adecuada cobertura contra ella.

Septicemia bacteriana causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*.

Infecciones óseas y de las articulaciones causadas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, o variedades de *Enterobacter*.

Infecciones intraabdominales causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, variedades de *Clostridium* (nota: la mayoría de las cepas de *C. difficile* son resistentes), variedades de *Peptostreptococcus*.

Gastroenteritis por salmonellosis invasiva, shigellosis.

Meningitis causada por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae*.

Ceftriaxona también se ha utilizado con éxito en un número limitado de casos de meningitis e infección causada por *Staphylococcus epidermidis* o *Escherichia Coli*.

Otros: fiebre tifoidea.

Numerosas cepas de los microorganismos mencionados, que presenta resistencia múltiple a otros antibióticos (especialmente penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos), son susceptibles a la ceftriaxona.

Los *Streptococcus metilino* resistentes son resistentes a las cefalosporinas, incluyendo ceftriaxona.

La mayoría de las cepas de *Streptococcus* del grupo D y *Enterococos*, (por ejemplo, *Enterococcus faecalis*), son resistentes.

La mayoría de las cepas de *C. difficile* son resistentes.

Profilaxis quirúrgica: la administración preoperatoria de una dosis de 1 g de ceftriaxona, 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, intervenciones abdominales, o colecistectomía para colecistitis crónica en pacientes de alto riesgo, como ser aquellos de más de 70 años de edad, con 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 una cirugía coronaria para bypass arterial). Aun cuando ceftriaxona ha demostrado ser tan eficaz como la cefazolina en la prevención de infecciones después de la 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 la infección después de la cirugía coronaria para bypass arterial.

Cuando se la administra con anterioridad a una intervención quirúrgica para la cual está indicada, una dosis única de 1 g de ceftriaxona protege de la mayoría de las infecciones debidas a microorganismos susceptibles durante el procedimiento.

Antes de implementar el tratamiento con ceftriaxona, deben obtenerse muestras adecuadas para el aislamiento del microorganismo causante a fin de determinar su susceptibilidad a la droga. Es posible implementar una terapia antes de contar con los resultados de la prueba de susceptibilidad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacocinética:

En la Tabla N°1 se aprecian las concentraciones promedio de ceftriaxona en plasma después de una infusión única endovenosa de 0,5, 1, o 2 g, administrada durante un periodo de 30 minutos, y de la administración intramuscular de una dosis única de 0,5 (concentraciones de 250 mg/mL o 350 mg/mL) o 1 g en individuos sanos.

Tabla N°1

Concentraciones de ceftriaxona en plasma luego de la administración de una dosis única									
Concentraciones promedio en plasma (mcg/mL)									
Dosis/ Vía	0,5 hs	1hs	2 hs	4 hs	6 hs	8 hs	12 hs	16 hs	24 hs
0,5 g IV*	82	59	48	37	29	23	15	10	5
0,5 g IM									
250 mg/mL 0,5 g IM	22	33	38	35	30	26	16	ND	5
350 mg/mL	20	32	38	34	31	24	16	ND	5
1g IV*	151	111	88	67	53	43	28	18	9
1g IM	40	68	76	68	56	44	29	ND	ND
2 g IV*	257	192	154	117	89	74	46	31	15

*La dosis IV fueron infundidas a régimen constante durante 30 minutos
ND = No se determinó

La ceftriaxona se absorbió completamente después de una administración IM con concentraciones máximas promedio en plasma que se produjeron entre las 2 y 3 horas posteriores a la dosificación.

Dosis múltiples IV o IM con valores de 0,5 a 2 g, a intervalos de entre 12 a 24 horas, resultaron en una acumulación de ceftriaxona de 15 a 36% sobre los valores para dosis únicas.

Las concentraciones de ceftriaxona en orina son altas como puede apreciarse en la Tabla N°2.

Tabla N°2

Concentraciones de ceftriaxona en orina luego de la administración de una dosis única						
Concentraciones promedio en orina mcg/mL						
Dosis/ Vía	0-2 hs	2-4 hs	4-8 hs	8-12 hs	12-24 hs	24-48 hs
0,5 g IV	526	366	142	87	70	15
0,5 g IM	115	425	308	127	96	28
1 g IV	995	855	293	147	132	32
1 g IM	504	628	418	237	ND	ND
2 g IV	2692	1976	757	274	198	40

ND = No se determinó

Entre el 33 y 67% de una dosis de ceftriaxona se excretó por orina, principalmente por filtración glomerular, como droga sin cambios, y el resto se excretó por bilis. Finalmente, se lo halló en heces como compuestos inactivos. Después de una dosis IV de 1 g las concentraciones promedio de ceftriaxona, determinadas entre 1 y 3 horas después de su administración, fueron de 581 mcg/mL en la bilis de la vesícula, 788 mcg/mL en la bilis del conducto común, 898 mcg/mL en la bilis del conducto cístico, 78,2 mcg/g en las paredes de la vesícula y 62,1 mcg/mL en el plasma concurrente. En un espectro de dosis de 0,15 a 3 g en individuos sanos, los valores de la vida media de eliminación estaban entre las 5,8 a 8,7 horas; el volumen aparente de distribución fue de 5,78 a 13,5 L; el clearance de plasma de 0,58 a 1,45 L/hora; y el clearance renal de 0,32 a 0,73 L/hora.

La vida media plasmática es independiente de la dosis y varía entre 6 y 9 horas; puede prolongarse en neonatos.

La ceftriaxona se liga en forma reversible a las proteínas del plasma humano.

En la Tabla N°3 pueden apreciarse los valores promedio de la concentración máxima en plasma, la vida media de eliminación, el clearance del plasma y el volumen de distribución después de una dosis IV de 50 mg/Kg y después de una dosis IV de 75 mg/Kg en pacientes pediátricos que sufrían meningitis bacteriana. La ceftriaxona penetró las meninges inflamadas de infantes y de niños. También pueden apreciarse en la Tabla N°3 las concentraciones en fluido cerebro espinal después de una dosis IV de 50 mg/Kg y de una dosis IV de 75 mg/Kg.

Tabla N°3

Parámetros farmacocinéticos promedio de la ceftriaxona en pacientes pediátricos con meningitis		
Concentraciones	50 mg/Kg - IV	75 mg/Kg - IV
Máximas en plasma (mcg/mL)	216	275
Vida media de eliminación (hs)	4,6	4,3
Clearance de plasma (mL/hs/Kg)	49	60
Volumen de distribución (mL/Kg)	338	373
Concentración de fluido cerebro espinal	5,6	6,4
Meninges inflamadas (mcg/mL)	1,3 - 18,5	1,3 - 44
Escala (mcg/mL)	3,7 (± 1,6)	3,3 (± 1,4)
Tiempo después de la dosis (hs)		

Comparada con la de individuos adultos sanos, la farmacocinética de la ceftriaxona resultó mínimamente alterada en individuos ancianos y en pacientes con disminución de la función renal o disfunción hepática (Tabla N°4); por lo tanto,

no son necesarios ajustes en la dosificación para estos pacientes con dosis de hasta 2 g por día. La hemodiálisis no modificó significativamente la cantidad de ceftriaxona en el plasma.

Tabla N°4

Parámetros farmacocinéticos promedio de la ceftriaxona en humanos			
Características de los grupos	Vida media de eliminación (hs)	Clearance de plasma (L/hs)	Volumen de distribución (L)
Individuos sanos	5,8 - 8,7	0,58 - 1,45	5,8 - 13,5
Personas ancianas (edad promedio 70,5 años)	8,9	0,83	10,7
Pacientes con disminución de la función renal. Pacientes de hemodiálisis (0 - 5 mL/min)*	14,7	0,65	13,7
Severos (5 – 15 mL/min)	15,7	0,56	12,5
Moderados (16 – 30 mL/min)	11,4	0,72	11,8
Leves (31 - 60 mL/min)	12,4	0,70	13,3
Pacientes con enfermedades hepáticas	8,8	1,1	13,6

*Clearance de creatinina

POSOLOGÍA

Ceftriaxona puede administrarse por vía endovenosa o intramuscular.

Adultos, niños mayores de doce años:

La dosis diaria habitual para adultos es de 1 a 2 g, administrados una vez por día (o divididos en dosis iguales dos veces al día), dependiendo del tipo y severidad de la infección. La dosis diaria total no debe exceder los 4 g (en caso de infección grave y si los gérmenes son moderadamente sensibles).

Si se sospechara de *C. trachomatis* como agente patógeno, debe agregarse la apropiada cobertura porque la ceftriaxona sódica no actúa contra ese microorganismo.

Para el tratamiento de infecciones gonocócicas no complicadas, se recomienda una dosis intramuscular única de 250 mg.

Para la prevención de casos secundarios de meningitis meningocócica se ha sugerido una dosis única intramuscular de 250 mg para adultos y 150 mg para niños.

Neonatos, lactantes y niños:

Neonatos hasta las dos semanas de vida: 20-50 mg/Kg/día, sin sobrepasar los 50 mg/Kg, teniendo en cuenta la inmadurez de los sistemas enzimáticos del neonato.

Niños desde la tercera semana hasta doce años: para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura de la piel, la dosis total diaria recomendada es de 50 a 75 mg/Kg administrados una vez al día (o divididos en dosis iguales dos veces al día). La dosis diaria total no debe exceder los 2 g.

Las dosis mayores a 50 mg/Kg deben administrarse solamente por infusión intravenosa.

Posologías particulares:

Meningitis: se recomienda una dosis terapéutica inicial de 100 mg/Kg (sin exceder los 4 g). La dosis diaria puede administrarse una vez por día (o en dosis igualmente divididas, cada 12 horas). La duración habitual de la terapia es de 7 a 14 días. La dosis debe adecuarse cuando se identifica la sensibilidad del germen causal. El tratamiento debe prolongarse 4 días para *Neisseria meningitidis*, 6 días para *H. influenzae*, 7 días para *Streptococcus pneumoniae*, y 10 a 14 días para enterobacterias susceptibles.

Por lo general debe continuarse la terapia con ceftriaxona durante por lo menos 2 días después de la desaparición de los signos y síntomas de la infección. La duración habitual de la terapia es de 7 a 14 días; en infecciones complicadas, podrá ser necesario un tratamiento más prolongado.

El tratamiento de infecciones provocadas por *Streptococcus pyogenes* debe continuarse por un mínimo de 10 días.

Profilaxis quirúrgica: dosis única de 1-2 g, entre 30 y 90 minutos previos a la cirugía. En la cirugía colorrectal es eficaz la administración simultánea (por vía separada) de una dosis de 2 g de ceftriaxona y un derivado nitroimidazol.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con función renal o hepática disminuida, no obstante, deben monitorearse los niveles de droga en sangre en pacientes con disminución severa de la función renal (por ejemplo, pacientes dializados), y en pacientes que presentan a la vez disfunción renal y hepática.

Vías de administración:

Administración endovenosa directa: reconstituir 500 mg en 5 mL y 1000 mg en 10 mL de agua para inyectables.

Administración por infusión endovenosa: Ceftriaxona debe administrarse por infusión endovenosa durante un periodo de 30 minutos. Se recomiendan concentraciones de entre 10 mg/mL y 40 mg/mL, no obstante, pueden emplearse concentraciones menores si se lo desea. Reconstituir los frascos ampolla con un diluyente IV apropiado.

Dosis del frasco ampolla	Cantidad de diluyente a agregar
250 mg	2,4 mL
500 mg	4,8 mL
1 g	9,6 mL
2 g	19,2 mL

Después de su reconstitución, cada 1 mL de solución contiene aproximadamente el equivalente a 100 mg de ceftriaxona. Retirar la totalidad del contenido y diluir a la concentración deseada con el diluyente IV apropiado (agua para inyectable). Las diluciones para administración intravenosa no deben realizarse con soluciones que contengan lidocaína (solvente indoloro).

Administración intramuscular: el contenido de los frascos ampolla para uso intramuscular se disuelve con una solución de clorhidrato de lidocaína al 1% a razón de 2 mL para las presentaciones de 250 y 500 mg, y de 3,5 mL para las presentaciones de 1 g. No se recomienda una concentración de 350 mg/mL para el frasco ampolla de 250 mg, debido a que la extracción de la totalidad del contenido se verá dificultada.

Al igual que con todos los otros preparados para la administración intramuscular, ceftriaxona deberá inyectarse profundamente en la masa de un músculo relativamente grande, la aspiración previa evita la administración accidental en un vaso sanguíneo. Si la dosis es mayor a 1 g, debe inyectarse en por lo menos 2 sitios distintos.

Dosis del frasco ampolla	Cantidad de diluyente a agregar	
	250 mg/mL	350 mg/mL
250 mg	0,9 mL	--
500 mg	1,8 mL	1 mL
1 g	3,6 mL	2,1 mL
2 g	7,2 mL	4,2 mL

Dilución para la administración intramuscular: para el frasco ampolla de 500 mg, extraer 1 mL de diluyente, desechar el resto. Inyectar el diluyente en el frasco ampolla y agitar vigorosamente para formar una solución. Extraer la totalidad del contenido del frasco con una jeringa hasta llegar hasta aproximadamente a 1,4 mL.

Para el frasco ampolla de 1 g, extraer aproximadamente 2 mL de disolvente de la ampolla, inyectar en el frasco ampolla, agitar vigorosamente para formar la solución. Extraer la totalidad del contenido del frasco ampolla con jeringa hasta llegar a aproximadamente 2,8 mL.

Compatibilidad y Estabilidad:

Ceftriaxona polvo estéril debe conservarse a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C y protegido de la luz. El color de las soluciones va desde el amarillo claro al ámbar, dependiendo del tiempo de conservación, la concentración y el diluyente utilizado.

Todo sobrante de soluciones debe ser desechado una vez expirados los periodos de vida útil indicados.

Debido a una posible incompatibilidad, las soluciones de ceftriaxona, no deben mezclarse con otros antibióticos ni con otras soluciones diluyentes distintas a las mencionadas. No debe utilizarse soluciones que contengan calcio por el riesgo de precipitación de ceftriaxonato de calcio.

Diferencias posológicas según condiciones fisiológicas y/o patológicas:

Alteración de la función renal o hepática: si la función hepática esta indemne y con clearance de creatinina igual o mayor a 10 mL/min, no debe reducirse la dosis. Si el clearance de creatinina está por debajo de 10 mL/min, la dosis máxima de ceftriaxona no debe superar los 2 g. Si la función hepática está alterada, pero la renal es normal, la dosis no debe reducirse.

Si hay disfunción renal y hepática, severas concomitantes, deberán dosarse las concentraciones plasmáticas a intervalos regulares.

No es necesario administrar dosis suplementarias a pacientes en hemodiálisis, pero sí monitorear la concentración sérica para ajustar la posología.

CONTRAINDICACIONES

Ceftriaxona está contraindicada en pacientes con conocida alergia a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas. Tener en cuenta la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas en pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas.

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

ADVERTENCIAS

Antes de empezar la terapia con ceftriaxona debe investigarse cuidadosamente todo antecedente de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas, u otras drogas. Este producto debe administrarse con precaución a pacientes sensibles a las penicilinas. Los antibióticos deben administrarse con precaución a cualquier paciente que haya demostrado alguna forma de alergia, especialmente a drogas. Reacciones serias de hipersensibilidad podrán requerir el uso de adrenalina subcutánea u otras medidas de emergencia.

Existen informes de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftriaxona, y su severidad puede ser desde leve hasta fatal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan un cuadro de diarrea luego de la administración de agentes antimicrobianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el crecimiento excesivo de clostridios. Existen estudios que señalan que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es la causa de la "colitis por antibióticos". Una vez establecido el diagnóstico de la colitis pseudomembranosa, deben iniciarse las medidas terapéuticas apropiadas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa generalmente responden a la sola suspensión de la droga. En casos moderados a severos, debe considerarse el manejo del cuadro con fluidos y electrolitos, el suplemento de proteínas y el tratamiento con una droga antibacteriana eficaz contra la colitis causada por el *Clostridium difficile*.

Encefalopatía: se ha reportado encefalopatía con el uso de Ceftriaxona particularmente en pacientes ancianos con disfunción renal severa o trastornos del sistema nervioso central. En caso que se sospeche encefalopatía asociada a Ceftriaxona (ej: disminución del nivel de conciencia, alteración del estado mental, mioclonía, convulsiones), debería considerarse la discontinuación de Ceftriaxona.

PRECAUCIONES

Generalidades:

A pesar de haberse observado, a dosis recomendadas, aumentos transitorios en el BUN y de la creatinina en suero, el potencial nefrotóxico de la ceftriaxona es similar al de otras cefalosporinas.

La ceftriaxona se excreta tanto por vía biliar como renal. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal normalmente no necesitan ajuste alguno de la dosificación cuando se administran dosis habituales de ceftriaxona, pero es necesario monitorear periódicamente las concentraciones de la droga en plasma. Si se observan evidencias de acumulación, debe reducirse la dosis.

No debería ser necesario ajuste alguno en la dosificación de pacientes con disfunción hepática; no obstante, en pacientes que presentan a la vez disfunción hepática y enfermedad renal importante, la dosis de ceftriaxona no debe exceder los 2 g diarios sin que se realice un monitoreo preciso de las concentraciones en plasma.

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 y desnutrición), podrán necesitar un monitoreo del tiempo de protrombina durante el tratamiento con ceftriaxona. Si el tiempo de protrombina se prolongara, antes o durante la terapia, podrá ser necesario la administración de vitamina K (10 mg por semana).

El uso de ceftriaxona puede producir un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Es necesaria la cuidadosa observación del paciente. Si presenta sobreinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

Ceftriaxona debe administrarse con cuidado a individuos con historia de enfermedad gastrointestinal, especialmente colitis.

Existen informes de anomalías sonográficas vesiculares en pacientes bajo tratamiento con ceftriaxona; algunos de estos pacientes presentaron también síntomas de enfermedad vesicular. Estas anomalías aparecen en la sonografía como un eco sin sombra acústica, que sugiere sedimentos, o como un eco de sombra acústica que puede mal interpretarse como cálculos biliares. Se ha determinado que la naturaleza química de la materia detectada sonográficamente es, predominantemente, una sal cálcica de ceftriaxona. La condición parece ser transitoria y reversible ante la suspensión de ceftriaxona y la implementación de medidas conservadoras. Por lo tanto, debe procederse a suspender la administración de ceftriaxona a pacientes que presentan signos y síntomas que sugieren una enfermedad vesicular y/o los resultados sonográficos ya señalados.

En caso de tratamientos prolongados, controlar periódicamente el hemograma.

Pruebas de laboratorio - Test de susceptibilidad:

Técnicas de difusión: los métodos cuantitativos que exigen la medición de diámetros de zonas de inhibición, ofrecen las estimaciones más precisas sobre la susceptibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos. Uno de estos procedimientos estándar, para probar la susceptibilidad de la ceftriaxona, utiliza un disco de ceftriaxona de 30 mcg. La interpretación establece una correlación de los diámetros de inhibición obtenidos con el disco de prueba y el valor de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la ceftriaxona.

Los informes de laboratorio sobre los resultados de la prueba estandarizada de susceptibilidad con disco único de 30 mcg de ceftriaxona, deben interpretarse para la ceftriaxona en base al siguiente criterio:

Diámetro de la zona de inhibición en mm	Interpretación
≥ 18	S (Susceptible)
14 - 17	MS (Moderadamente Susceptible)
≤ 13	R (Resistente)

Un informe de laboratorio indicando que es “susceptible”, significa que el agente patógeno probablemente sea inhibido en niveles generalmente alcanzables a dosis normales.

Un informe de “susceptibilidad moderada” sugiere que el microorganismo sería susceptible si se utiliza una dosis elevada (que no debe exceder los 4 g diarios), o si la infección está limitada a los fluidos o tejidos (por ejemplo, orina), en donde se obtienen altos niveles antimicrobianos.

Si en un informe señala “resistente”, significa que es poco probable que los niveles de concentración alcanzables sean inhibitorios y que debe elegirse otra terapia. Los procedimientos estandarizados exigen la utilización de microorganismos de control de laboratorio.

Técnicas de dilución: utilícese un método estandarizado de dilución (caldo, agar, microdilución), o equivalente, con ceftriaxona polvo. Los valores CIM obtenidos deben interpretarse según el siguiente criterio:

CIM (mcg/mL)	Interpretación
≤ 16	S (Susceptible)
>16<64	MS (Moderadamente Susceptible)
≥64	R (Resistente)

Al igual que con las técnicas de difusión estándar, los métodos de dilución exigen el uso de microorganismos de control del laboratorio.

Interacciones:

Empleo concomitante de otras sustancias: ceftriaxona demostró en situaciones experimentales sinergismos con aminoglucósidos en su actividad sobre bacilos Gram negativos. Si bien el aumento de efectividad no es siempre predecible, cuando la vida del paciente se pone en peligro por infecciones graves (Pseudomona aeruginosa), pueden

administrarse ambas drogas, por vías separadas, en dosis recomendadas. Ceftriaxona y aminoglucósidos se inactivan si se administran por el mismo set de infusión o en la misma jeringa.

No utilizar diluyentes que contengan calcio, tales como solución de Ringer o la solución de Hartmann, para la reconstitución dado que puede formarse un precipitado. La precipitación de ceftriaxonato de calcio puede ocurrir cuando la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma línea de administración IV. Ceftriaxona no debe ser utilizada simultáneamente con soluciones que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio, tales como nutrición parenteral a través de una vía en Y. Sin embargo, en pacientes que no sean recién nacidos, ceftriaxona y las soluciones que contengan calcio pueden ser administrados uno a continuación de otro, si las guías de infusión están rigurosamente lavadas entre infusiones con un líquido compatible.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

Carcinogénesis: teniendo en cuenta la duración máxima del tratamiento y la clase del compuesto, no se han publicado estudios en animales a largo plazo, solo se cuenta con estudios de 6 meses.

Mutagénesis: las pruebas de toxicología genética incluyeron el Test de Ames, un test micronuclear, y test de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos cultivados in vitro, con ceftriaxona. En estos estudios, la ceftriaxona no evidenció potencial de acción mutagénica.

Deterioro de la fertilidad: la ceftriaxona no causó deterioro de la fertilidad al ser administrado por vía endovenosa en ratas, en dosis diarias de hasta 586 mg/Kg/día, aproximadamente 20 veces la dosis clínica recomendada, de 2 g/día.

Embarazo: Clase B. La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria.

Efectos teratogénicos: se han realizado estudios en ratones y ratas a dosis hasta 20 veces la habitual para humanos y no se han detectado evidencias de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratotoxicidad. En primates, no se evidenció embriotoxicidad o teratotoxicidad a una dosis aproximadamente 3 veces la dosis para humanos. Sin embargo, no existen estudios apropiados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, el uso durante el embarazo queda a criterio médico, y se justifica cuando los beneficios superan los posibles riesgos.

Efectos no teratogénicos: en ratas, en estudios del Segmento I (fertilidad y reproducción animal en general) y Segmento III (perinatal y postnatal) con administración endovenosa de ceftriaxona, no se observaron efectos adversos sobre diferentes parámetros reproductores durante la gestación y lactancia, incluyendo el crecimiento postnatal, la conducta funcional y la capacidad reproductora de las crías, a dosis de 586 mg/Kg/día o menos.

Lactancia: la ceftriaxona se excreta en la leche humana en bajas concentraciones. Debe tenerse precaución al administrar ceftriaxona a una madre en periodo de lactancia.

Uso pediátrico: a través de estudios in vitro se ha demostrado que la ceftriaxona, al igual que algunas otras cefalosporinas, puede desplazar a la bilirrubina de la albúmina del suero. No debe administrarse ceftriaxona a neonatos hiperbilirrubínicos, especialmente prematuros.

NO USAR SI EL PRECINTO SE ENCONTRARA DAÑADO, O SI AL RECONSTITUIR LA SOLUCIÓN, NO SE ENCONTRARA LIBRE DE PARTÍCULAS.

REACCIONES ADVERSAS

Ceftriaxona generalmente es de buena tolerancia, todos los secundarismos son raros y reversibles espontáneamente o al discontinuar el tratamiento. En pruebas clínicas se observaron las siguientes reacciones adversas, que se consideran relacionadas con la terapia con ceftriaxona o que eran de etiología incierta.

Reacciones locales: existen informes de dolor, induración y sensibilidad en un 1% general. Se informó de flebitis en menos del 1% luego de la administración IV. La incidencia del dolor en el lugar de inyección fue del 17% después de la administración IM de 350 mg/mL, y del 5% luego de la administración IM de 250 mg/mL. La inyección IM es dolorosa sin el uso de clorhidrato de lidocaína.

Hipersensibilidad: rash, y menos frecuentes fueron los informes de purito, fiebre o escalofríos.

Hematológicas: eosinofilia y leucopenia. Menos frecuentes fueron informes de anemia, anemia hemolítica, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y prolongación del tiempo de protrombina.

Gastrointestinales: diarrea. Menos frecuentes fueron los informes de náuseas, vómitos, estomatitis, glositis, disgeusia. Pueden presentarse síntomas de colitis pseudomembranosa durante o después del tratamiento antibacteriano.

Hepáticos: aumentos de la SGOT o SGPT. Menos frecuentes fueron los informes de aumentos de la fosfatasa alcalina, bilirrubina y precipitados vesiculares.

Frecuencia desconocida: Hepatitis (c) Hepatitis colestática (b, c)

(b) Ver sección Precauciones (c) Usualmente reversible luego de discontinuar Ceftriaxona

Renales: aumentos del BUN y oliguria. Menos frecuentes fueron los informes de aumentos de la creatinina.

Sistema Nervioso Central: encefalopatía frecuencia de < 1/1.000

existen informes de cuadros ocasionales de cefaleas y/o mareos.

Genitourinarios: existen informes de cuadros ocasionales de moniliasis o vaginitis.

Misceláneos: existen informes de cuadros ocasionales de diaforesis y rubor.

Otras reacciones adversas ocasionales incluyen ictericia, sedimentos en la vesícula, glucosuria, hematuria, anafilaxis, broncoespasmo, enfermedad del suero, dolor abdominal, colitis, flatulencia, dispepsia, palpitaciones y epistaxis. Se ha observado una reacción disulfirámica con el alcohol.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, protegido de la luz.

Solución reconstituida:

Las soluciones reconstituidas con agua para uso inyectable son estables 8 horas a temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C) y 24 horas a temperatura de heladera (entre 2°C y 8°C).

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, u otra emergencia, comunicarse a los siguientes centros:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (54 -11) 4962-9247/ 9248/ 9212
- Hospital Posadas: (54 -11) 4469-9200/ 9300

PRESENTACIONES

Envases con 1, 5, 25, 50 y 100 frascos ampolla por 250 mg, 500 mg, 1 g o 2 g, siendo las últimas tres presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°58167

NORGREEN S.A.

Calle 2 entre 1 y 3 – Parque Industrial Gral. Savio – Batán (7601)

Mar del Plata – Prov. de Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Paola Bessega - Farmacéutica

Tel/ Fax.: (54 223) 464 2010/ 2011/ 3170

norgreen@norgreen.com / www.norgreen.com

Centro de Atención: Aseguramiento de la Calidad 0810 222 4210

Fecha de última revisión:

Versión: V02



BESSEGA Paola Mariela
CUIL 27263254886



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-88593733- NORGREEN - Prospectos - Certificado N58.167

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.05 10:51:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.05 10:51:42 -03:00