



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5741

01 OCT 2012

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007604-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FADA PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto EXEMPLA / CEFTRIAXONA DISÓDICA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 250 mg; 500 mg; 1000 mg; 2000 mg, autorizado por el Certificado N° 43.124.

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 69 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.

S.

G
2



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5741

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 21 a 50, desglosando de fojas 21 a 30, para la Especialidad Medicinal denominada EXEMPLA / CEFTRIAXONA DISÓDICA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 250 mg; 500 mg; 1000 mg; 2000 mg, propiedad de la firma FADA PHARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.124 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° 1-0047-0000-007604-12-8

DISPOSICIÓN N° 5741

nc

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

PROYECTO DE PROSPECTO

EXEMPLA
CEFTRIAXONA DISODICA

Inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada frasco ampolla contiene:	<u>250mg</u>	<u>500mg</u>	<u>1000mg</u>	<u>2000mg</u>
Ceftriaxona (como sal disódica)	250 mg	500 mg	1000 mg	2000 mg
Cada ampolla de disolvente contiene:				
Agua para inyectables	5 ml	5 ml	10 ml	20 ml

DESCRIPCIÓN:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico de tercera generación de uso parenteral y acción prolongada, con actividad frente a múltiples microorganismos Gram positivos, Gram negativos y otros gérmenes patógenos. La acción bactericida de Ceftriaxona resulta de la inhibición de la síntesis de las paredes celulares. La Ceftriaxona tiene un alto grado de estabilidad en presencia de beta-lactamasas, tanto penicilinasas como cefalosporinasas, de las bacterias gram-negativas y gram-positivas.

Clasificación ATC: J01DA0

INDICACIONES:

Ceftriaxona está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando las mismas son causadas 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*, estreptococos 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 (complicadas y no complicadas) causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* o *Klebsiella pneumoniae*.

GONORREA NO COMPLICADA (cervical /uretral y rectal) causada por *Neisseria gonorrhoeae* incluyendo tanto las cepas productoras como las no productoras de penicilinasas y gonorrea faríngea provocada por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* no productoras de penicilinasas.

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 agentes patógenos sospechados debe agregarse una apropiada cobertura contra ella.

SEPTICEMIA BACTERIANA causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* o *Klebsiella pneumoniae*.

INFECCIONES OSEAS 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*

MARIA LAURA CICILIANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14 749

5741



fragilis, variedades de Clostridium (Nota: la mayoría de las cepas de C. difficile son resistentes), variedades de Peptostreptococcus.

Gastroenteritis (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 derivada causada por Staphylococcus epidermidis y Escherichia coli.

OTROS: fiebre tifoidea.

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

Los estreptococos meticilinoresistentes son resistentes a las cefalosporinas, incluyendo la Ceftriaxona. La mayoría de las cepas de estreptococos del grupo D y enterococos (por ejemplo Enterococcus (Streptococcus) faecalis), son resistentes.

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

PROFILAXIS QUIRURGICA:

La administración preoperatoria de una dosis única 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 o abdominal 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 cirugía coronaria para bypass arterial). Aún 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 cirugía coronaria para bypass arterial.

Cuando se la administra con anterioridad a una intervención quirúrgica para la cual está indicada, una dosis única de un gramo 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 y para determinar su susceptibilidad a la droga. Es posible implementar una terapia antes de contar con los resultados de la prueba de susceptibilidad.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS - PROPIEDADES:

COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD: Ceftriaxona polvo estéril debe conservarse a temperatura ambiente 25° C o menos 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.

Las soluciones de Ceftriaxona reconstituidas en agua para inyectables, cloruro de sodio 0.9% o dextrosa 5% permanecen estables durante 6 (seis) horas a temperatura ambiente y 24 (veinticuatro) horas refrigeradas a 5° C.

Todo sobrante de soluciones, debe desecharse una vez expirados los períodos de vida útil indicados.

Las soluciones congeladas deben descongelarse a temperatura ambiente antes de su utilización. Una vez descongelados, los sobrantes deben desecharse. NO VOLVER A CONGELAR.

Debido a una posible incompatibilidad, las soluciones de Ceftriaxona no deben mezclarse físicamente y no deben ser colocadas en botellas colgantes que contengan otras drogas antimicrobianas ni incorporadas a soluciones diluyentes distintas de las arriba señaladas.

Farmacocinética: En la Tabla Nº 1 se aprecian las concentraciones promedio de Ceftriaxona en plasma después de una infusión única endovenosa de 0,5, 1, ó 2 g, administrada durante un período de 30 minutos y de la administración intramuscular de una dosis única de 0,5 (concentraciones de 250 mg/ml ó 350 mg/ml) ó 1 g en individuos sanos.

MARIA LAURA CICILIANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

Tabla Nº 1									
Concentraciones de Ceftriaxona en plasma luego de la administración de una dosis única									
Dosis / Vía	Concentraciones promedio en plasma (µg/ml)								
	0,5 h	1 h	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	22	33	38	35	30	26	16	ND	5
0,5 g IM									
350 mg/ml	20	32	38	34	31	24	16	ND	5
1g IV*	151	111	88	67	53	43	28	18	9
1 g IM	40	68	76	68	56	44	29	ND	ND
2 g IV*	257	192	154	117	89	74	46	31	15

* Las 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 Nº 2.

Tabla Nº 2						
Concentraciones de Ceftriaxona en orina luego de la administración de una dosis única						
Dosis/ Vía	Concentraciones promedio en orina (µg/ml)					
	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 y finalmente se lo halló en las 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 µg/ml en la bilis de la vesícula, 788 µg/ml en la bilis del conducto común, 898 µg/ml en la bilis del conducto cístico, 78,2 µg/g en las paredes de la vesícula y 62,1 µg/ml en el plasma concurrente. En un espectro de dosis de 0,15 a 3 g en individuos adultos 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 litros; 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 hs; puede prolongarse en neonatos.

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

En la Tabla Nº 3 pueden apreciarse los valores promedio de la concentración máxima en plasma, la vida media de eliminación, el clearance de 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

MARIA LAURA CICILIANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

5741



apreciarse en la Tabla Nº 3, las concentraciones de fluido cerebro espinal después de una dosis IV de 50 mg/kg y luego de una dosis IV de 75 mg/kg.

Concentraciones	50 mg/kg - IV	75 mg/kg - IV
máximas en plasma (µg/ml)	216	275
Vida media de eliminación (hs)	4,6	4,3
Clearance de plasma (ml/hora/kg)	49	60
Volumen de distribución (ml/kg)	338	373
Concentración de fluido cerebro espinal:___	5,6	6,4
meninges inflamada (µg/ml)	1,3-18,5	1,3-44
Escala (µg/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 Nº 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.

Características de los grupos	Vida media de eliminación (horas)	Clearance de plasma (litros/hora)	Volumen de distribución (litros)
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

POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION:

Ceftriaxona puede administrarse por vía endovenosa o intramuscular.

ADULTOS, NIÑOS MAYORES DE DOCE AÑOS Y ANCIANOS:

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 gramos (en caso de infección grave y los gérmenes ser solo moderadamente sensibles)

Si se sospechara de *C. trachomatis* como el agente patógeno, debe agregarse la apropiada cobertura, porque la Ceftriaxona sódica no actúa contra este 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 meningocócicas se ha sugerido una dosis única intramuscular de 250 mg para adultos y 150 mg para niños.

NIÑOS, NEONATOS Y LACTANTES:

MARIA LAURA CICILANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

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

Niños desde tercer 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 gramos.

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 meningitides, 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 cirugía colorrectal es eficaz la administración simultánea (por vía separada) de una dosis de 2 g de Ceftriaxona y un derivado nitroimidazol.

No se hace necesario ajuste alguno de la dosis en pacientes con disminución de la función renal o hepática; 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 intramuscular: el contenido de los frascos ampollas para uso intramuscular se disuelven con 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 podrá ser difícil extraer la totalidad del contenido. Al igual que con todos los preparados para administración intramuscular, Ceftriaxona debe inyectarse profundamente en la masa de un músculo relativamente grande; la aspiración evita la administración accidental en un vaso sanguíneo. Si la dosis es mayor a 1 g de Ceftriaxona, deberá inyectarse en por lo menos dos sitios distintos.

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

Dilución para 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 aproximadamente a 1,4 ml.

Para el frasco ampolla de 1g, 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.

MARIA LAURA CICILIANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14 749

Administración endovenosa: reconstituir 500 mg en 5 ml. y 1000 mg en 10 ml de agua para inyección. Ceftriaxona debe administrarse por infusión endovenosa durante un período 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 (cloruro sódico al 0.9%, cloruro sódico 0.45% + dextrosa 2.5%, dextrosa al 10%, levulosa al 5%, dextrano al 6% en dextrosa y agua para inyectables) hasta conseguir la dilución deseada. Las diluciones para inyección IV no deben realizarse con Solvente indoloro / Clorhidrato de lidocaína.

Diferencias posológicas según condiciones fisiológicas y/o patológicas:

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

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

No es necesario administrar dosis suplementarias a pacientes en hemodiálisis, pero si 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 éstos requieren (o se supone que van a necesitar) tratamiento con soluciones IV que contienen calcio, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio tales como nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxonato de calcio.

ADVERTENCIAS:

Antes de comenzar 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 las drogas. Reacciones serias de hipersensibilidad, podrán requerir el uso de adrenalina subcutánea y 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 antibacterianos.

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 la *Clostridium difficile* es la causa principal de la "colitis por antibiótico."

MARIA LAURA CIGLIANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandri
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

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 *Clostridium difficile*.

Ceftriaxona debe ser reconstituida o diluida en soluciones libres de calcio por el riesgo de precipitación de ceftriaxonato de calcio.

PRECAUCIONES:

Generalidades: A pesar de haberse observado, a las dosis recomendadas, aumentos transitorios en el BUN y de la creatinina en suero, el potencial nefrotóxico de 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 en la dosificación cuando se administran dosis habituales de Ceftriaxona, pero es necesario monitorear periódicamente las concentraciones de la droga en suero. 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 suero.

En casos aislados, se han presentado alteraciones en los tiempos de la 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 de un monitoreo del tiempo de la protrombina durante el tratamiento con Ceftriaxona. 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).

El uso de Ceftriaxona puede producir un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Es fundamental la cuidadosa observación del paciente. Si se presenta suprainfección 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 anormalidades sonográficas vesiculares en pacientes bajo tratamiento con Ceftriaxona; algunos de estos pacientes presentaron también síntomas de enfermedad vesicular. Estas anormalidades aparecen en la sonografía como un eco sin sombra acústica, que sugiere sedimentos, o como un eco con 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 los microorganismos a la Ceftriaxona, utiliza un disco de Ceftriaxona de 30 µg. 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, utilizando un disco de 30 µg de Ceftriaxona, deben interpretarse para la Ceftriaxona, en base al siguiente criterio:


MARIA LAURA CICILIANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14 749

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. Un informe de "susceptibilidad moderada" sugiere que el microorganismo sería susceptible si se utiliza una dosis elevada (que no deberá exceder los 4 g diarios) o si la infección está limitada a los tejidos y fluidos (por ejemplo, orina) en los que se obtienen altos niveles antimicrobianos. Si 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 ($\mu\text{g/ml}$)	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 de laboratorio.

INTERACCIONES:

Empleo concomitante de otras sustancias:

Ceftriaxona demostró en situaciones experimentales sinergismo con aminoglucósidos en su actividad sobre bacilos Gram negativos. Si bien el aumento de efectividad no es siempre predecible, cuando infecciones graves (*Pseudomonas aeruginosa*) ponen en peligro la vida del paciente, pueden administrarse ambas drogas, por vías separadas, en dosis recomendadas. Ceftriaxona y aminoglucósidos se inactivan si se administran por la misma tubuladura o en la misma jeringa.

No utilizar diluyentes que contengan calcio, tales como la solución de Ringer o la solución de Hartmann para la reconstitución dada 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 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 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.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE FERTILIDAD:

Carcinogénesis: Teniendo en cuenta la duración máxima del tratamiento y la clase del compuesto, no se han realizado estudios con Ceftriaxona en animales. La duración máxima de los estudios de toxicidad animal fue de 6 meses.

MARIA LAURA CICILIANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14 749

Mutagénesis: Las pruebas de toxicología genética incluyeron el test de AMES, un test micronuclear y un 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, a dosis diarias de hasta 586 mg/kg/día, aproximadamente 20 veces la dosis clínica recomendada, de 2 g/día.

Embarazo: la droga atraviesa la barrera placentaria.

Efectos teratogénicos: Se han realizado estudios de reproducción en ratones y ratas a dosis de hasta 20 veces la habitual para humanos y no se han detectado evidencias de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad. En primates, no se evidenció embriotoxicidad o teratogenicidad 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, esta droga debe usarse durante el embarazo únicamente si es claramente necesario.

Efectos no teratogénicos: En ratas, estudios del Segmento I (fertilidad y reproducción 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.

Madres en lactancia: La Ceftriaxona se excreta en la leche humana en bajas concentraciones. Debe tenerse precaución al administrar Ceftriaxona a una madre en período 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 los prematuros.

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 consideraron 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 de 1% luego de la administración IV. La incidencia de dolor en el lugar de inyección fue del 17% después de la administración IM de 350 mg/ml, y 5% luego de la administración IM de 250 mg/ml. La inyección IM es dolorosa sin Clorhidrato de lidocaína.

DE HIPERSENSIBILIDAD: Rash y menos frecuentes fueron los informes de prurito, fiebre o escalofríos.

HEMATOLOGICAS: Eosinofilia y leucopenia. Menos frecuentes, fueron los informes de anemia, anemia hemolítica, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y prolongación del tiempo de la protrombina.

GASTROINTESTINALES: Diarrea. Menos frecuentes fueron los informes de náuseas, vómitos, estomatitis, glositis y disgeusia.

Pueden presentarse síntomas de colitis pseudomembranosa durante o después del tratamiento antibacteriano.

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

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

DEL SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL: Existen informes de cuadros ocasionales de cefalea o mareos.

GENITOURINARIOS: Existen informes de cuadros ocasionales de moniliasis o vaginitis.

MISCELANEOS: 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 tipo disulfirámica con alcohol.

SOBREDOSIS:

MARIA LAURA CICILIANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.741

5741



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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.124.

PRESENTACIONES:

250 mg o 500 mg: Envases de 1 frasco ampolla y 1 ampolla de disolvente de 5ml y 25, 50 y 100 frascos ampolla de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**

1000mg: Envase de 1 frasco ampolla y 1 ampolla de disolvente de 10ml y 25, 50 y 100 frascos ampolla de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**

2000mg: Envase de 1 frasco ampolla y 1 ampolla de disolvente de 20ml y 25, 50 y 100 frascos ampolla de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**

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

Conservar en lugar fresco.

Proteger de la incidencia de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

FADA PHARMA S.A.

Tabaré 1641/69 (C1437FHM) - Buenos Aires

Director Técnico: Sebastián Leandro - Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

MARIA LAURA CICILIANI
APODERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14 749