



"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° 5433

BUENOS AIRES, 11 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011235-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma KLONAL S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CEFTRIAZ / CEFTRIAXONA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 500 mg; 1000 mg, autorizado por el Certificado N° 42.802.

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 71 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.

5,

47

~



"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° 5433

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 35 a 66, desglosando de fojas 35 a 50, para la Especialidad Medicinal denominada CEFTRIAZ / CEFTRIAXONA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 500 mg; 1000 mg, propiedad de la firma KLONAL S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.802 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° 1-0047-0000-011235-12-7

DISPOSICIÓN N° 5433

nc

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



CEFTRIAZ

CEFTRIAXONA

Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA:

Fórmula cuali y cuantitativa:

Inyectable:

Cada frasco ampolla contiene:

Ceftriaxona (como sal sódica)..... 500 mg, 1000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

La Ceftriaxona es un antibiótico cefalosporínico bactericida.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Su acción bactericida es por inhibición de las síntesis de la pared celular bacteriana. Es muy estable en presencia de B-lactamasas, tanto penicilinasas y cefalosporinasas de bacterias Gram negativas y Gram positivas.

FARMACOCINÉTICAS:

La Ceftriaxona se absorbe completamente luego de una inyección intramuscular, produciendo las concentraciones plasmáticas máximas medias, entre 2 y 3 horas luego de la administración.

Inyecciones múltiples I.V. o I.M. de dosis de 0,5 g a 2 g con intervalos de 12 a 24 hs, resultaron en un 15% a un 36% de acumulación de Ceftriaxona sobre los valores de las dosis individuales. Las concentraciones urinarias de Ceftriaxona son altas. 33% al 67% de una dosis, es excretada en orina como Ceftriaxona inalterada y el remanente es excretado en bilis y se encuentra por último en las heces como compuestos microbiológicamente inactivos. Después de 1 a 3 horas de una inyección endovenosa de

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico

Director Técnico

543



una dosis de 1 g, las concentraciones promedio de Ceftriaxona son de 581 mcg/ml en la bilis vesicular, de 788 mcg/ml en la bilis del conducto común, de 898 mcg/ml en la bilis del conducto cístico, de 78,2 mcg/ml en la pared de la vesícula y de 62,1 mcg/ml en el plasma concurrente.

Para un rango de dosis de 0,15 a 3 g en un adulto sano, los valores de vida media de eliminación varían de 5,8 a 8,7 hs, los volúmenes de distribución aparentes de 5,78 a 13,5 L, el clearance plasmático de 0,58 a 1,45 L/hora, y el clearance renal de 0,32 a 0,73 L/hora.

La Ceftriaxona circulante está unida reversiblemente a proteínas plasmáticas y el porcentaje de unión decrece progresivamente de 95% unido a concentraciones plasmáticas menores de 25mcg/ml, a un valor de 85% unido a 300 mcg/ml.

Los parámetros farmacocinéticos para pacientes pediátricos, sufriendo de meningitis bacteriana luego de dosis de 50 mg/Kg I.V. o de 75 mg/Kg I.V. se detallan en la siguiente tabla:

Parámetros farmacocinéticos promedio de Ceftriaxona en pacientes pediátricos con meningitis bacteriana

	<u>50mg/Kg I.V.</u>	<u>75mg/Kg I.V.</u>
Concentraciones plasmáticas máximas (mcg/ml)	216	275
Vida media de eliminación (hs)	4,6	4,3
Clearance plasmático (ml/h/Kg.)	49	60
Volumen de distribución (ml/Kg.)	338	373
Concentración en líquido cefalorraquídeo		
Meninges inflamadas (mcg/ml)	5,6	6,4
Rango de concentraciones plasmáticas (mcg/ml)	1,3-18,5	1,3-44
Tiempo luego de la dosis (hs)	3,7(+ 1,6)	3,3(+1,4)

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico
Director Técnico

5433



La Ceftriaxona penetra las meninges inflamadas de bebés y niños.

En comparación con los adultos normales, la farmacocinética de la Ceftriaxona está mínimamente alterada en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o disfunción hepática, como se indica en la tabla siguiente:

Parámetros farmacocinéticos promedio de Ceftriaxona en humanos

<u>Grupo de individuos</u>	<u>Vida media de eliminación (hs)</u>	<u>Clearance plasmático (L/h)</u>	<u>Volumen de distr. (L)</u>
Adultos sanos	5,8 – 8,7	1,58 – 1,45	5,8 – 13,5
Ancianos (edad promedio 70,5 años)	8,9	0,83	10,7
Pacientes con insuficiencia renal			
De hemodiálisis			
(0,5 ml/min)*	14,7	0,65	13,7
Severa (5-15 ml/min)*	15,7	0,56	12,5
Moderada (16-30 ml/min)*	11,4	0,72	11,8
Leve (31-60 ml/min)*	12,4	0,70	13,3
Pacientes con enfermedad hepática	8,8	1,1	13,6

Por lo tanto no se requieren ajustes de dosis en pacientes tratados con Ceftriaxona en dosis de hasta 2 g por día. La Ceftriaxona no es removida significativamente del plasma por hemodiálisis. En 6 de 26 pacientes en hemodiálisis se observó una tasa de eliminación de Ceftriaxona marcadamente disminuida, sugiriendo esto, que deberían monitorearse las concentraciones plasmáticas de Ceftriaxona para evaluar la necesidad de un ajuste de dosis.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannellic
Farmaceutico

Director Técnico

N

FARMACOCINÉTICA EN EL FLUIDO DEL OIDO MEDIO:

En un estudio se han medido las concentraciones totales de Ceftriaxona (unida a proteínas y libre) en el fluido del oído medio mediante la inserción de tubos de timpanostomía en 42 pacientes pediátricos con otitis media. Los tiempos de muestreo fueron de entre 1 y 50 horas luego de una inyección intramuscular de 50 mg/kg. de Ceftriaxona. Los niveles de Ceftriaxona medios (+Desvío estándar) en el oído medio, alcanzaron un pico de 35(+12) mcg/ml a las 24 hs y permanecieron en 19(+7) mcg/ml a las 48 hs.

Basados en la concentración de Ceftriaxona en el fluido del oído medio en los intervalos de tiempo de muestreo de la hora 23 a la 25 y de la 46 a la 50, se calculó una vida media de 25 hs.

Si bien la Ceftriaxona está altamente unida a proteínas plasmáticas, la extensión de la unión de proteínas del fluido del oído medio se desconoce.

INDICACIONES:

La Ceftriaxona es usualmente activa tanto in vitro como en infecciones clínicas, frente a los siguientes microorganismos:

Aerobios Gram negativos: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo los resistentes a la ampicilina y los productores de B-lactamasa), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (incluyendo los productores de B-lactamasas), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo a los productores y no productores de penicilinasas), *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marsescens*. La Ceftriaxona también es activa frente a muchas cepas de *Pseudomona aeruginosa*.

Aerobios Gram positivos. *Staphylococcus aureus* (incluyendo los productores de penicilinasas), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* del grupo *Viridians*, los estafilococos meticilino resistentes son

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico

2

5 4 3 3



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

Anaerobios: *Bacteroides fragilis*, especies de *Clostridium*, especies de *Peptostreptococcus*. La mayoría de las cepas de *Clostridium difficile* son resistentes.

La Ceftriaxona demuestra actividad in vitro frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, aunque la significancia clínica es desconocida:

Aerobios Gram negativos: *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, especies de *Providencia* (incluyendo *P. Rettgeri*), especies de *salmonella* (incluyendo *S. typhi*), especies de *Shigella*.

Aerobios Gram positivos: *Streptococcus agalactiae*.

Anaerobios: *Bacteroides bivius*, *Bacteroides melaninogenicus*.

La Ceftriaxona está indicada para el tratamiento de infecciones por cepas sensibles de los microorganismos designados en las enfermedades listadas a continuación:

-Enfermedades del tracto respiratorio inferior: Causadas por *Streptococcus pneumoniae* (sólo el penicilinosensible), *Staphylococcus aureus* (productor y no productor de penicilinas) pero sólo frente a los metilino-sensibles, *Escherichia coli*, *haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerógenes*, *proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*.

-Otitis media aguda bacteriana: Causada por *streptococcus pneumoniae* (sólo el penicilinosensible), *Haemophilus influenzae* (incluyendo los productores de B-lactamasas) o *Moraxella catarrhalis* (incluyendo los productores de B-lactamasas). En un estudio se han observado tasas de curación clínica menores con una dosis simple de Ceftriaxona, en comparación con las obtenidas con 10 días de terapia por vía oral. Deben evaluarse entonces los riesgos de una tasa de curación clínica menor frente a las ventajas de una terapia parenteral.

Infecciones del tracto urinario: (complicadas y no complicadas), causadas por

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico

Director Técnico



Escherichia Coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii o klebsiella pneumoniae.

-Gonorrea no complicada: (cervical/uretral y rectal), causada por *Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo a los productores y no productores de penicilinasas), y gonorrea faríngea causada por *Neisseria gonorrhoea* no productora de penicilinasas.

- Enfermedad inflamatoria pélvica: causada por *Neisseria gonorrhoea*. La Ceftriaxona, como otras cefalosporinas, no tiene actividad frente a *Chlamydia Trachomatis*. Cuando se usan cefalosporinas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica y la *Chlamydia Trachomatis* es uno de los patógenos sospechados, debe instaurarse un tratamiento anticlámida adecuado.

-Bacteriemia/Septicemia: Causadas por *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, o Haemophilus influenzae.*

-Infecciones de la piel y anexos: Causadas por, *Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus* (productor y no productor de penicilinasas) pero sólo frente los meticilino-sensibles, *Staphylococcus epidermis, Streptococcus pyogenes, Estreptococos del grupo Viridians, Enterobacter cloacae, Morganella morganii*, Pseudomona aeruginosa, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Bacteroides fragilis** o especies de *Peptostreptococcus*.

-Infecciones óseas y articulares: Causadas por *Staphylococcus aureus* (productor y no productor de penicilinasas) pero sólo frente los meticilino-sensibles, *Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, o especies de Enterobacter.*

-Infecciones intraabdominales: Causadas por *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Bacteroides fragilis, especies de Clostridium, especies de Peptostreptococcus*. La mayoría de las cepas de *Clostridium difficile* son resistentes.

Meningitis: Causada por *Haemophilus influenzae* (incluyendo los resistentes a la ampicilina y los productores de B-lactamasa), *Neisseria meningitidis o Streptococcus*

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannellic
Farmaceutico

Director Técnico

543



pneumoniae. La Ceftriaxona también ha sido usada con éxito en casos limitados de meningitis e infecciones derivadas causadas por *Staphylococcus epidermidis** y *Escherichia coli**.

*La eficacia para este microorganismo en el ser humano ha sido evaluada en menos de 10 infecciones.

Profilaxis quirúrgica: La administración prequirúrgica de una dosis única de 1 g de Ceftriaxona puede reducir la incidencia de infecciones postquirúrgicas en pacientes a ser sometidos a cirugías clasificadas como contaminadas o potencialmente contaminadas, (por ejemplo histerectomía vaginal o abdominal, colecistectomía para colecistitis calculosa crónica en pacientes de alto riesgo tales como los mayores 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 la infección en el sitio de operación constituirá un serio riesgo (por ejemplo durante cirugía de bypass de arterias coronarias). Aunque la Ceftriaxona ha demostrado ser tan eficaz como la Cefazolina en la prevención de la infección posterior a la cirugía de bypass de arterias coronarias, no se han realizado ensayos controlados con placebo para evaluar a ningún antibiótico cefalosporínico en la prevención de la infección posterior a la cirugía by pass de arterias coronarias.

Cuando se la administra previamente al procedimiento quirúrgico para el cuál es indicada, una dosis única de 1 g de Ceftriaxona provee protección contra la mayoría de las infecciones por microorganismos sensibles durante todo el curso de la cirugía.

Previo a la terapia deben obtenerse especímenes para cultivo, con el objetivo de aislar e identificar al microorganismo causal y evaluar su sensibilidad a la Ceftriaxona. La terapia puede instituirse antes de obtener los resultados del estudio de sensibilidad, sin embargo ésta debe adecuarse a estos resultados una vez que estos se conocen.

POSOLOGÍA:

La Ceftriaxona puede administrarse por vía intamuscular o intravenosa.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmaceutico

Director Tecnico

2

5 4 3 3



Adultos: La dosis usual para adultos es de 1 a 2 g por día (o divididos en dos dosis iguales dos veces por día), dependiendo de la severidad y tipo de infección. La dosis total diaria no debería exceder los 4 gramos. Si la *Chlamydia trachomatis* es un patógeno sospechado, debería añadirse una terapia anticlamidia apropiada, dado que la Ceftriaxona sódica no tiene actividad contra este microorganismo.

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

Para uso prequirúrgico (profilaxis prequirúrgica) se recomienda una dosis única de 1 g administrada por vía endovenosa 0,5 a 2 hs antes de la cirugía.

Pacientes pediátricos: Para el tratamiento de infecciones de piel y/o anexos, se recomienda una dosis diaria total de 50 a 75 mg/Kg administrada como una dosis única o dividida en dos dosis iguales dos veces por día. La dosis total diaria no debería exceder los 2 g.

Para el tratamiento de la otitis media aguda bacteriana, se recomienda una dosis única intramuscular de 50 mg/Kg (no exceder 1 g).

Para el tratamiento de varias infecciones serias exceptuando la meningitis, la dosis total diaria recomendada es de 50 a 75 mg/Kg administradas en dosis divididas cada 12 horas. La dosis total diaria no debería exceder los 2 gramos.

En el tratamiento de meningitis, se recomienda una dosis terapéutica inicial de 100 mg/Kg (no exceder los 4 g). Luego de esto se recomienda una dosis total diaria de 100 mg/Kg (no exceder los 4 g diarios). La dosis diaria puede ser administrada como una dosis única o dividida en dosis iguales cada 12 horas. La duración usual de la terapia es de 7 a 14 días.

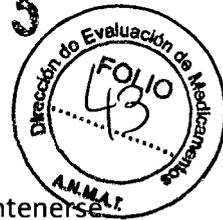
Generalmente la terapia con Ceftriaxona debe ser continuada por un mínimo de dos días luego de la desaparición de los signos y síntomas de la infección. La duración usual de la terapia es de 4 a 14 días pudiéndose requerir una terapia de mayor duración en infecciones complicadas.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico

Director Técnico

2

5433



Al tratarse de infecciones por *Streptococcus pyogenes*, la terapia debería mantenerse por un mínimo de 10 días.

No se requiere un ajuste de dosis para pacientes con función renal o hepática alterada, sin embargo deberían monitorearse los niveles sanguíneos en pacientes con función renal afectada (por ejemplo en pacientes en diálisis) y en pacientes con alteración de la función hepática y renal a la vez.

RECONSTITUCIÓN Y MODO DE EMPLEO:

Administración intramuscular: Disolver los 500 mg o 1 g de Ceftriaxona en 2 ml o 3,5 ml respectivamente de Lidocaína 1 % e inyectar en el cuerpo de un músculo grande en forma profunda.

Administración intravenosa: Disolver los 500 mg o 1 g de Ceftriaxona en 5 ml o 10 ml respectivamente de agua bidestilada estéril para inyección y administra por vía directa en el curso de 2 a 4 minutos.

Luego de la reconstitución la solución para inyección intramuscular mantiene su actividad (pérdida de potencia menor al 10 %) por un periodo de 24 hs a temperatura ambiente, si la misma es refrigerada inmediatamente después de ser preparada mantiene su actividad por 3 días. La solución para inyección endovenosa permanece estable en contenedores de vidrio por 3 días a temperatura ambiente y por 10 días si la misma es refrigerada inmediatamente después de ser preparadas. Luego de los mencionados períodos de estabilidad, las soluciones no usadas deben ser descartadas. Las soluciones de Ceftriaxona no deben ser mezcladas físicamente con soluciones conteniendo otras drogas antimicrobianas, dado la posible incompatibilidad.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en pacientes que presenten alergia a la Ceftriaxona sódica o a las cefalosporinas o penicilinas.

En caso de presentarse algún signo de hipersensibilidad, el producto debe ser discontinuado e instituirse una terapia adecuada.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico
Director Técnico

2

5433



La Ceftriaxona está contraindicada en recién nacidos (menores o iguales a 28 días) si éstos requieren (o se supone 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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Antes de la terapia con Ceftriaxona, debe investigarse cuidadosamente si el paciente ha tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la Ceftriaxona sódica, a las Cefalosporina, penicilinas u otras drogas. Este producto debe ser administrado con cuidado a aquellos pacientes con reacciones de hipersensibilidad de tipo I a la penicilina. Los antibióticos deben administrarse con cautela en aquellos pacientes que han experimentado algún tipo de alergia especialmente a los medicamentos. En caso de presentar algún signo de hipersensibilidad, el producto debe ser discontinuado e instituirse una terapia adecuada. Las reacciones de hipersensibilidad severas pueden requerir epinefrina subcutánea u otras medidas de emergencia.

La colitis pseudomembranosa se ha reportado en el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la Ceftriaxona, en grados desde leve hasta comprometedora de la vida, por lo tanto es importante considerar su diagnóstico en pacientes con diarrea subsecuente a la administración de agentes antibacterianos. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y podría permitir el sobrecrecimiento de clostridios. Existen estudios que indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* sería la responsable de la colitis asociada a antibióticos. Luego del diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse medidas terapéuticas apropiadas. Los casos leves de colitis pueden responder a la interrupción del uso del antibiótico como única medida. En casos severos a moderados debe considerarse, la reposición de fluidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, y el tratamiento con una droga antibacteriana clínicamente efectiva en la colitis por *Clostridium difficile*.

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

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico


DIRECTOR TECNICO

5433



PRECAUCIONES:

Generales: aunque se han observado elevaciones transitorias del BUN y la creatinina sérica, el potencial nefrotóxico es similar al de las demás cefalosporinas. La Ceftriaxona se excreta tanto por vía biliar como por vía renal, por lo tanto los pacientes con falla renal no requieren normalmente un ajuste de la dosis, cuando se administran dosis usuales de Ceftriaxona, pero las concentraciones de la droga en el suero deberían monitorearse en forma periódica. Si existe evidencia de acumulación, debería reducirse la dosis en forma acorde a la acumulación observada. No se debería necesitar ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática, sin embargo en pacientes que sufren tanto de

disfunción hepática como de enfermedad renal severa, la dosis de Ceftriaxona no debe exceder los 2 g diarios sin un monitoreo cercano de las concentraciones séricas.

Raramente han ocurrido alteraciones en los tiempos de protrombina de pacientes tratados con Ceftriaxona.

Pacientes con impedimento de la síntesis de vitamina K o bajo almacenamiento de vitaminas K, (por ejemplo en enfermedad hepática crónica y mal nutrición) pueden requerir el monitoreo del tiempo de protrombina durante el tratamiento. Si el tiempo de protrombina se prolonga antes o durante la terapia puede ser necesario la administración de 10 mg semanales de vitaminas K.

El uso prolongado de Ceftriaxona puede resultar en el sobrecrecimiento desmedido de microorganismos no susceptibles. Es esencial la observación cuidadosa del paciente. Si ocurre sobreinfección durante la terapia deberían tomarse medidas apropiadas.

La Ceftriaxona debe ser prescrita con cuidado a individuos con historia de enfermedad gastrointestinal, especialmente colitis.

Ha habido reportes de anomalías sonográficas en la vesícula de pacientes tratados con Ceftriaxona, algunos de estos pacientes, incluso presentaron síntomas de enfermedad vesicular. Estas anomalías aparecen en sonografías como un eco sin

R

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico

[Signature]
Director Técnico



sombreado acústico, sugiriendo arenillas o un eco con sombreado acústico que puede ser mal interpretado como cálculos en la vesícula. La naturaleza química de material detectado fonográficamente es mayoritariamente la sal cálcica de la Ceftriaxona. La condición aparenta ser transitoria y reversible, al discontinuar la terapia con Ceftriaxona e instaurar un manejo conservador. Por lo tanto la Ceftriaxona debe ser discontinuada en aquellos pacientes que desarrollan signos y síntomas sugestivos de enfermedad vesicular y/o los hallazgos sonográficos descriptos anteriormente.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:

Carcinogénesis: Considerando la máxima duración del tratamiento y la clase de compuesto no se han efectuado estudios de carcinogénesis en animales con Ceftriaxona. La duración máxima de los estudios de toxicidad animal fue de tres años.

Mutagénesis: Los test toxicológicos genéticos incluyeron, el test de Ames, un test micronúcleos, y un test de aberraciones cromosómicas en linfocitos en cultivo in vitro. La Ceftriaxona no demostró potencial mutagénicos en estos test.

Alteración de la fertilidad: La Ceftriaxona no produjo alteración de la fertilidad cuando fue inyectada por vía intravenosa a ratas en dosis diarias de hasta 586 mg/Kg/día, aproximadamente 20 veces la dosis clínica recomendada de 2 g/día.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Se ha reportado un incremento en la nefrotoxicidad por administración conjunta de cefalosporina y aminoglucósidos. Si la Ceftriaxona es administrada en forma simultánea con otros antibióticos B-lactámicos o aminoglucósidos, deben ser administrados en sitios separados.

La orina de pacientes tratados con Ceftriaxona puede dar falsos positivos en la reacciones para glucosa que usan reducciones de cobre.

La secreción tubular renal de Ceftriaxona es inhibida por el Probenecid, por lo que su uso conjunto aumenta las concentraciones séricas de Ceftriaxona.

La Ceftriaxona sódica, contiene 83 mg de sodio por cada g de Ceftriaxona, lo que debe

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico

Director Técnico

5433



considerarse para pacientes con dieta restringida en sodio.

No utilizar diluyentes que contengan calcio, tales como la 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 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 una a continuación de otra si las líneas de infusión están rigurosamente lavadas entre infusiones con un líquido compatible.

EMBARAZO:

Efectos teratogénicos: Categoría de embarazo: B. Se han realizado estudios de reproducción en ratas y ratones con dosis de hasta 20 veces la dosis usual en el humano y no ha habido evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad. En primates no ha sido demostrada la embriotoxicidad o teratogenicidad a una dosis aproximadamente 3 veces la dosis humana. Sin embargo no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, esta droga sólo debería usarse en el embarazo cuando esto sea estrictamente necesario.

Efectos no teratogénicos: En ratas en el segmento I (fertilidad y reproducción general) y en el segmento III (estudios peri y postnatales) con Ceftriaxona administrada en forma intravenosa, no se observaron efectos adversos en varios parámetros reproductivos durante la gestación y lactancia.

Incluyendo crecimiento postnatal, comportamiento funcional y habilidad reproductiva de la cría con dosis de 586 mg/Kg/día o menores.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico
Director Técnico

**LACTANCIA:**

La Ceftriaxona se excreta en leche materna en bajas concentraciones. Debe ser administrada con precaución a madres que estén amamantando.

USO PEDIÁTRICO:

La seguridad y efectividad de la Ceftriaxona en neonatos, bebés y niños ha sido establecida para las dosis descritas en la sección.

POSOLOGÍA. Estudios in vitro han evidenciado que la Ceftriaxona, así como otras cefalosporinas, puede desplazar a la bilirrubina de la albúmina sérica, por lo tanto la Ceftriaxona no debe administrarse a neonatos hiperbilirrubinémicos, especialmente a prematuros.

REACCIONES ADVERSAS:

La Ceftriaxona es generalmente bien tolerada. En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas que se relacionaron a la terapia con Ceftriaxona o de etiología desconocida se presentaron más comúnmente.

Hipersensibilidad: Incluyen rash (1,7%), y con frecuencia menor al 1%, prurito, fiebre, y escalofríos.

Hematológicas: Eosinofilia (6%), trombocitosis (5,1%) y leucopenia (2,1%). Menos frecuentemente, (menores al 1%) se reportaron anemia, anemia hemolítica, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y prolongación del tiempo de protombina. Dado que en cefalosporinas y cefamicinas que contiene en una cadena lateral de metiltiotetrazol, (cefamandol, cefbuperazona, cefmenoxima, cefmetazol, cefonicida, cefoperazona, ceforanida, cefotetan, cefpiramida y latamoxef) han ocurrido complicaciones hemorrágicas, relacionadas a hipoprotrombinemia y o disfunción plaquetaria, la presencia de una cadena lateral de metiltiodiazolol, como en la cefazolina, o de un anillo metiltiotriazina como en la Ceftriaxona puede asociarse a dichos desordenes hemorrágicos.

Locales: Puede haber dolor y endurecimiento en el sitio de inyección luego de la

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico

Director Técnico

5 4 3 3



administración I.M. (1%), y ha ocurrido flebitis luego de infusiones endovenosas en menos del 1% de los casos. La incidencia de reacciones en el sitio de inyección fue de 17% luego de la administración intramuscular de dosis de 350 mg/ml y del 5% luego de la administración intramuscular de dosis de 250 mg/ml

Gastrointestinales: Diarrea (2,7%). Menos frecuentemente (menor del 1%) se reportaron náuseas y vómitos y disgeusias. Los síntomas de colitis pseudomembranosa aparecen durante o luego del tratamiento con el antibiótico. El uso prolongado puede resultar en selección y crecimiento desmedido de microorganismos resistentes.

Sistema nervioso central: Ocasionalmente se reportaron mareos o cefaleas (menor del 1%).

Hígado: Se reportaron elevaciones de los niveles de SGOT (3,1%) o SGPT (3,3%). Menos frecuentemente reportadas (menos del 1%) fueron elevaciones de fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Riñón: Elevaciones del BUN (1,2%). Menos frecuentemente reportadas (menos del 1%), elevaciones de la creatinina.

Genitourrinarias: Se han reportado ocasionalmente moniliasis o vaginitis (menos del 1%).

Otras: En menos del 1% de los casos se han reportado diaforesis y rubefacción. Otras reacciones adversas raramente observadas (menos del 0,1%) fueron: leucocitosis, linfocitosis, monocitosis, basofilia, disminución del tiempo de protrombina, ictericia, arenillas vesiculares, glucosuria, hematuria, anafilaxis, broncoespasmo, enfermedad del suero, dolor abdominal, colitis, flatulencias, dispepsia, palpitaciones y epistaxis.

ANTAGONISMOS:

Las mezclas extemporáneas con aminoglucósidos pueden provocar inactivación mutua. Si son administrados concurrentemente, deben ser administrados en sitios separados.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

KLONAL S.R.L.
Leonardo Ianneli
Farmaceutico

Director Tecnico

2

5433



Conservar en lugar seco y fresco entre 8 °C y 30 °C, y al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SOBREDOSIFICACIÓN:

Ante la eventualidad de una sobredosificación u otra emergencia comunicarse con los siguientes centros: Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel. (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital Posadas. Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES:

Envases con un frasco ampolla y envases con 100 frascos ampolla, siendo este último para uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 42.802

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

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Elaborado por Laboratorio Klonal S.R.L.

Lamadrid 802 - Quilmes - Pcia. de Bs. As., Argentina.

C.P. (B1878CZV) Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954

Fecha de última revisión: ____/____/____

Handwritten mark resembling a stylized '2' or 'r'.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico

Handwritten signature
Director Técnico