FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftriaxona Normon 1.000 mg polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1.000 mg de ceftriaxona (como ceftriaxona sódica).
Una vez reconstituido con los 10 ml de disolvente contenidos en la ampolla, la concentración de la solución es 100 mg de ceftriaxona (como ceftriaxona sódica) por ml.

Excipiente con efecto conocido:
Cada vial contiene 83,24 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.
Polvo de color casi blanco o amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ceftriaxona está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños, incluidos neonatos a término (desde el nacimiento):

- Meningitis bacteriana
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Neumonía adquirida en el hospital
- Otitis media aguda
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluyendo pielonefritis)
- Infecciones óseas y articulares
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
- Gonorrea
- Sífilis
- Endocarditis bacteriana

Ceftriaxona se puede utilizar:

- Para el tratamiento de agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos.
- Para el tratamiento de la borreliosis de Lyme diseminada (precoz [estadio II] y tardía [estadio III]) en adultos y niños, incluidos neonatos a partir de 15 días de edad.
- Para la profilaxis preoperatoria de infecciones del campo quirúrgico.
- En el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre en los que se sospeche una infección bacteriana.
- En el tratamiento de pacientes con bacteriemia que se presente en asociación con, o se sospeche que esté asociada con cualquiera de las infecciones señaladas anteriormente.

Ceftriaxona se debe coadministrar con otros agentes antibacterianos cuando el posible espectro de acción de la bacteria causante no entre dentro de su rango de actividad (ver sección 4.4).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis depende de la gravedad, la susceptibilidad a las infecciones, la localización y el tipo de infección, así como de la edad y la función hepática y renal del paciente.

Las dosis incluidas en las tablas siguientes son las generalmente recomendadas en estas indicaciones. En casos especialmente graves, se considerarán las dosis del extremo superior del intervalo posológico recomendado.

- *Adultos y niños mayores de 12 años (≥ 50 kg)*

Dosis de ceftriaxona*	Frecuencia de administración**	Indicaciones
1-2 g	Una vez al día	Neumonía adquirida en la comunidad
		Agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
		Infecciones intraabdominales
		Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
2 g	Una vez al día	Neumonía adquirida en el hospital
		Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
		Infecciones óseas y articulares
2-4 g	Una vez al día	Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre en los que se sospeche una infección bacteriana
		Endocarditis bacteriana
		Meningitis bacteriana

* En la bacteriemia documentada se considerarán las dosis del extremo superior del intervalo posológico recomendado.
** Cuando se administren dosis mayores de 2 g al día, se debe considerar la administración en dos veces al día (cada 12 horas)

Indicaciones para adultos y niños mayores de 12 años (≥ 50 kg) que requieran pautas posológicas específicas:

Otitis media aguda
Se puede administrar una dosis intramuscular única de 1-2 g de ceftriaxona.
Los pocos datos existentes sugieren que, si el paciente está gravemente enfermo o una terapia previa ha fracasado, ceftriaxona puede ser eficaz administrada por vía intramuscular a una dosis de 1-2 g diarios, durante 3 días.

Profilaxis preoperatoria de infecciones del campo quirúrgico
Dosis preoperatoria única de 2 g.

Gonorrea
500 mg en una dosis intramuscular única.

Sífilis
La dosis generalmente recomendada oscila de 500 mg a 1 g una vez al día, elevada a 2 g una vez al día durante 10-14 días en la neurosífilis. Las recomendaciones posológicas en la sífilis, incluyendo la neurosífilis, se basan en datos existentes muy limitados. Se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales o locales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Borreliosis de Lyme diseminada (precoz [estadio II] y tardía [estadio III])
2 g una vez al día, durante 14-21 días. La duración recomendada del tratamiento puede variar, y se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales o locales.

Población pediátrica: neonatos, lactantes y niños de 15 días a 12 años (< 50 kg)

Para niños que pesen 50 kg o más, se debe administrar la dosis habitual para adultos.

Dosis de ceftriaxona*	**Frecuencia de administración****	**Indicaciones**
50-80 mg/kg	Una vez al día	Infecciones intraabdominales
		Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
		Neumonía adquirida en la comunidad
		Neumonía adquirida en el hospital
50-100 mg/kg (máx. 4 g)	Una vez al día	Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
		Infecciones óseas y articulares
		Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre en los que se sospeche una infección bacteriana
80-100 mg/kg (máx. 4 g)	Una vez al día	Meningitis bacteriana
100 mg/kg (máx. 4 g)	Una vez al día	Endocarditis bacteriana

* En la bacteriemia documentada se considerarán las dosis del extremo superior del intervalo posológico recomendado.
** Cuando se administren dosis mayores de 2 g al día, se debe considerar la administración en dos veces al día (cada 12 horas).

Indicaciones para neonatos, lactantes y niños de 15 días a 12 años de edad (< 50 kg) que requieran pautas posológicas específicas:

Otitis media aguda
Para el tratamiento inicial de la otitis media aguda, se puede administrar una dosis intramuscular única de 50 mg/kg de ceftriaxona. Datos existentes muy limitados sugieren que, si el niño está gravemente enfermo o una terapia inicial ha fracasado, ceftriaxona puede ser eficaz administrada por vía intramuscular en una dosis de 50 mg/kg diarios durante 3 días.

Profilaxis preoperatoria de infecciones del campo quirúrgico
Dosis preoperatoria única de 50 a 80 mg/kg.

Sífilis
La dosis generalmente recomendada es de 75 a 100 mg/kg (máx. 4 g) una vez al día, durante 10 a 14 días. Las recomendaciones posológicas en la sífilis, incluyendo la neurosífilis, se basan en datos existentes muy limitados. Se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales o locales.

Borreliosis de Lyme diseminada (precoz [estadio II] y tardía [estadio III])
50 a 80 mg/kg una vez al día, durante 14 a 21 días. La duración recomendada del tratamiento puede variar, y se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales o locales.

Población pediátrica: neonatos de 0 a 14 días

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Dosis de ceftriaxona*	Frecuencia de administración	Indicaciones
20-50 mg/kg	Una vez al día	Infecciones intraabdominales
		Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
		Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
		Neumonía adquirida en la comunidad
		Neumonía adquirida en el hospital
		Infecciones óseas y articulares
		Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre en los que se sospeche una infección bacteriana
50 mg/kg	Una vez al día	Meningitis bacteriana
		Endocarditis bacteriana

* En la bacteriemia documentada se considerarán las dosis del extremo superior del intervalo posológico recomendado, sin exceder la dosis máxima diaria de 50 mg/kg.

Indicaciones para neonatos de 0 a 14 días que requieran pautas posológicas específicas:

Otitis media aguda
Para el tratamiento inicial de la otitis media aguda, se puede administrar una dosis intramuscular única de 50 mg/kg de ceftriaxona.

Profilaxis preoperatoria de infecciones del campo quirúrgico
Dosis preoperatoria única de 20 a 50 mg/kg.

Sífilis
La dosis generalmente recomendada es de 50 mg/kg una vez al día, durante 10 a 14 días. Las recomendaciones posológicas en la sífilis, incluyendo la neurosífilis, se basan en datos existentes muy limitados. Se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales o locales.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía en función de la evolución de la enfermedad. Como en las terapias antibióticas en general, la administración de ceftriaxona se debe mantener durante 48 a 72 horas después de que el paciente esté afebril o haya pruebas de la erradicación bacteriana.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario cambiar las dosis recomendadas para adultos en los pacientes de edad avanzada, siempre y cuando la función hepática y renal sea satisfactoria.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática leve o moderada si la función renal no está alterada.
No hay datos de estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes con insuficiencia renal no es necesario reducir la dosis de ceftriaxona si la función hepática no está alterada. Solo en la insuficiencia renal preterminal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) no se debe sobrepasar la dosis de 2 g de ceftriaxona diarios.
En pacientes dializados no es necesaria ninguna dosis suplementaria adicional tras la diálisis. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal eliminan la ceftriaxona. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica de la seguridad y la eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática y renal grave

En pacientes con insuficiencia grave de las funciones renal y hepática se recomienda una estrecha vigilancia clínica de la seguridad y la eficacia.

Forma de administración
Ceftriaxona se puede administrar por perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos (preferible) o mediante inyección intravenosa lenta durante 5 minutos, o mediante inyección intramuscular profunda. La inyección intravenosa intermitente se debe administrar durante 5 minutos, preferiblemente en venas de calibre más grueso. Las dosis administradas por vía intravenosa de 50 mg/kg o más, en lactantes y niños hasta 12 años, deben ser administradas mediante perfusión. En los neonatos, las dosis administradas por vía intravenosa deben inyectarse durante 60 minutos para reducir el riesgo de encefalopatía bilirrubínica (ver secciones 4.3 y 4.4).

Se considerará la administración intramuscular cuando no sea posible la vía intravenosa o esta sea menos apropiada para el paciente. Para las dosis superiores a 2 g, se debe utilizar la vía intravenosa.

La ceftriaxona está contraindicada en neonatos (≤ 28 días) si requieren (o se espera que requieran) un tratamiento intravenoso con calcio incluidas las perfusiones continuas que contengan calcio, como la nutrición parenteral, a causa del riesgo de precipitación de ceftriaxona cálcica (ver sección 4.3).

No se deben utilizar diluyentes que contengan calcio (p. ej., solución de Ringer o solución de Hartmann) para reconstituir los viales de ceftriaxona ni para la dilución posterior de un vial reconstituido para la administración intravenosa, pues podría formarse un precipitado. También se puede formar un precipitado de ceftriaxona cálcica si la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contengan calcio en la misma línea de administración intravenosa. Por esta razón la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio no se deben mezclar o administrar simultáneamente (ver secciones 4.3, 4.4 y 6.2).

Para la profilaxis preoperatoria de infecciones del campo quirúrgico, la ceftriaxona se debe administrar entre 30 y 90 minutos antes de la cirugía.

Se debe reconstituir antes de usar. Para las instrucciones referentes a la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Está contraindicada en:
- Hipersensibilidad a la ceftriaxona o a cualquier otra cefalosporina.
- Antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibacteriano betalactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemas).

La ceftriaxona está contraindicada en:
- Neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).*
- Neonatos a término (hasta 28 días de edad):
    - con hiperbilirrubinemia o ictericia o que sean hipoalbuminémicos o acidóticos, ya que son estos los trastornos en los que la unión de la bilirrubina probablemente está alterada.*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- si requieren (o se espera que requieran) un tratamiento intravenoso con calcio o perfusiones de soluciones que contengan calcio, a causa del riesgo de precipitación de una sal cálcica de ceftriaxona (ver las secciones 4.4, 4.8 y 6.2).

*Estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión a la albúmina sérica. Estos pacientes podrían desarrollar encefalopatía bilirrubínica.

Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína no se deben administrar nunca por vía intravenosa. Si se utiliza una solución de lidocaína como disolvente, antes de la inyección intramuscular de ceftriaxona hay que excluir las contraindicaciones a la lidocaína (ver sección 4.4). Consultar la información incluida en la ficha técnica del producto de la lidocaína, con especial atención a las contraindicaciones.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad
Como con todos los antibacterianos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (ver sección 4.8). Las reacciones de hipersensibilidad pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede dar lugar a infarto de miocardio (ver sección 4.8). En caso de una reacción de hipersensibilidad grave, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con ceftriaxona y se tomarán las medidas de urgencia adecuadas. Antes de empezar el tratamiento se debe esclarecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones alérgicas graves a la ceftriaxona, otras cefalosporinas o cualquier otro tipo de betalactámico. La administración de ceftriaxona a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros betalactámicos requiere precaución.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves asociadas al tratamiento con ceftriaxona (síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS]) que pueden comprometer el pronóstico vital o ser mortales, aunque se desconoce la frecuencia de estos acontecimientos (ver sección 4.8).

Interacciones con productos que contienen calcio
Se han descrito casos de reacciones mortales con precipitación de ceftriaxona cálcica en los pulmones y riñones de prematuros y neonatos a término de menos de 1 mes de edad. Al menos uno de ellos había recibido ceftriaxona y calcio en momentos diferentes y por líneas intravenosas diferentes. Aparte de en neonatos, en la literatura científica disponible, no hay ningún informe de precipitación intravascular confirmada en otros pacientes tratados con ceftriaxona y soluciones que contuvieran calcio u otros productos con calcio. En estudios *in vitro* se ha demostrado que los neonatos corren un mayor riesgo de precipitación de ceftriaxona cálcica que otros grupos de edad.

En ningún paciente —con independencia de la edad— se debe mezclar o administrar simultáneamente la ceftriaxona con soluciones intravenosas que contengan calcio, ni siquiera por catéteres de perfusión diferentes o en diferentes sitios de perfusión. Ahora bien, a pacientes mayores de 28 días se les pueden administrar secuencialmente ceftriaxona y soluciones que contengan calcio, una después de otra, si se utilizan catéteres de perfusión en sitios diferentes o si se sustituyen los catéteres de perfusión o se lavan a fondo después de cada uso con solución salina fisiológica para evitar una precipitación. En pacientes que requieran perfusión continua con soluciones para nutrición parenteral total (NPT) que contengan calcio, los profesionales sanitarios pueden considerar la aplicación de tratamientos antibacterianos alternativos que no comporten un riesgo similar de precipitación. Si se estima necesario el uso de la ceftriaxona en pacientes que necesiten nutrición parenteral continua, las soluciones para NPT y la ceftriaxona se pueden administrar simultáneamente, pero por catéteres de perfusión diferentes y en sitios diferentes. Como alternativa, se puede interrumpir la perfusión de solución para NPT durante la perfusión de la ceftriaxona y lavar los catéteres de perfusión después de cada uso (ver las secciones 4.3, 4.8, 5.2 y 6.2).

Población pediátrica
La seguridad y la eficacia de la ceftriaxona en neonatos, lactantes y niños se han establecido para las dosis descritas en la sección Posología y forma de administración (ver sección 4.2). Los estudios han puesto de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

manifiesto que la ceftriaxona, como algunas otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de sus sitios de unión a la albúmina.
La ceftriaxona está contraindicada en prematuros y neonatos a término con riesgo de desarrollar una encefalopatía bilirrubínica (ver sección 4.3).

Anemia hemolítica mediada por mecanismos inmunitarios
Se ha observado anemia hemolítica mediada por mecanismos inmunitarios en pacientes tratados con antibacterianos cefalosporínicos, ceftriaxona incluido (ver sección 4.8). Se han descrito casos graves de anemia hemolítica, algunos mortales, durante el tratamiento con ceftriaxona tanto en adultos como en niños.
Si un paciente desarrolla anemia durante el tratamiento con ceftriaxona, se debe considerar en el diagnóstico la posibilidad de anemia asociada a cefalosporinas y se debe interrumpir la administración de ceftriaxona hasta que se determine la etiología.

Tratamiento de larga duración
Durante el tratamiento prolongado se debe realizar periódicamente un hemograma completo.

Colitis/proliferación de microorganismos no sensibles
Se ha descrito colitis asociada a antibacterianos y colitis pseudomembranosa con casi todos los antibacterianos, con la ceftriaxona inclusive, y su gravedad puede oscilar de leve a potencialmente mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o con posterioridad a la administración de ceftriaxona (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con ceftriaxona y la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No se deben utilizar medicamentos que inhiban la peristalsis.
Como con otros antibacterianos, se pueden producir sobreinfecciones por microorganismos no sensibles.

Insuficiencia renal y hepática graves
En caso de insuficiencia renal y hepática graves, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de la seguridad y la eficacia (ver sección 4.2).

Interferencias con pruebas serológicas
Se pueden producir interferencias con la prueba de Coombs, ya que ceftriaxona puede originar falsos positivos. Ceftriaxona también puede inducir falsos positivos de la galactosemia (ver sección 4.8).

Los métodos no enzimáticos de determinación de la glucosa en orina pueden arrojar falsos positivos. La determinación de la glucosa en orina durante el tratamiento con ceftriaxona se debe hacer enzimáticamente (ver sección 4.8).

La presencia de ceftriaxona puede hacer que se obtengan valores estimados de glucosa en sangre falsamente reducidos con algunos sistemas de control de la glucemia. Consultar las instrucciones de uso de cada sistema. Se pueden utilizar otros métodos alternativos si es necesario.

Espectro antibacteriano
La ceftriaxona tiene un espectro antibacteriano limitado y puede no ser adecuada para su uso como agente único en el tratamiento de algunos tipos de infecciones, a menos que ya se haya confirmado el patógeno (ver sección 4.2). En caso de infecciones polimicrobianas, en la que los agentes patógenos sospechosos incluyan organismos resistentes a la ceftriaxona, se debe considerar la coadministración de un antibiótico adicional.

Uso de la lidocaína (únicamente para la vía IM)
Si el disolvente utilizado es una solución de lidocaína, el uso de las soluciones de ceftriaxona que contengan ese disolvente se deberá reservar únicamente para la inyección intramuscular. Antes de la utilización se deberán tener en cuenta las contraindicaciones de la lidocaína, las precauciones de empleo y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

demás información importante incluida en la ficha técnica del producto (ver sección 4.3). Las soluciones de lidocaína nunca se deben administrar por vía intravenosa.

Litiasis biliar
Si se observan sombras en una ecografía, se debe considerar la posibilidad de precipitados de ceftriaxona cálcica. Se han detectado sombras, interpretadas erróneamente como cálculos biliares, en ecografías de la vesícula biliar; se han observado con mayor frecuencia con dosis de ceftriaxona de 1 g al día o más. Se procederá con especial precaución en la población pediátrica. Tales precipitados desaparecen tras la retirada de la ceftriaxona. Los precipitados de ceftriaxona cálcica rara vez se han acompañado de síntomas. En los casos sintomáticos se recomienda un tratamiento conservador no quirúrgico y que el médico considere la retirada de la ceftriaxona tras una evaluación específica de los riesgos y beneficios (ver sección 4.8).

Estasis biliar
Entre pacientes tratados con ceftriaxona se han descrito casos de pancreatitis, posiblemente debida a una etiología de la obstrucción biliar (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de estasis biliar y barro en la vesícula biliar, por ejemplo, antecedentes en terapia principal, enfermedad grave y nutrición parenteral total. No se puede descartar un desencadenante o cofactor de la precipitación biliar relacionada con la ceftriaxona.

Litiasis renal
Se han notificado casos de litiasis renal, que fue reversible tras la retirada de la ceftriaxona (ver sección 4.8). En casos sintomáticos se debe realizar una ecografía. En pacientes con antecedentes de litiasis renal o con hipercalciuria, el médico debe considerar el uso tras una evaluación específica de los riesgos y beneficios.

Reacción de Jarisch-Herxheimer (RJH)
Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden sufrir una reacción de Jarisch-Herxheimer (RJH) poco después de comenzar el tratamiento con ceftriaxona. La RJH suele ser una condición autolimitante o puede ser gestionada con tratamiento sintomático. No se debe interrumpir el tratamiento con antibiótico si se da una de estas reacciones.

Encefalopatía
Se han notificado casos de encefalopatía con el uso de la ceftriaxona (ver sección 4.8), en particular en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2) o con trastornos del sistema nervioso central. Si se sospecha de encefalopatía asociada a la ceftriaxona (por ejemplo, disminución del nivel de consciencia, estado mental alterado, mioclonía o convulsiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento con ceftriaxona.

Sodio
Ceftriaxona Normon 1.000 mg polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión EFG contiene 83,24 mg (3,61 mmoles) de sodio por vial, equivalente a 4,16 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben utilizar diluyentes que contengan calcio (p. ej., solución de Ringer o solución de Hartmann) para reconstituir los viales de ceftriaxona o para la dilución posterior de un vial reconstituido para la administración intravenosa, pues podría formarse un precipitado. También se puede formar un precipitado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de ceftriaxona cálcica si la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contengan calcio en la misma línea de administración intravenosa. La ceftriaxona no se debe administrar simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las perfusiones continuas que contengan calcio, como la nutrición parenteral, a través de un catéter. Sin embargo, en pacientes que no sean neonatos, las soluciones de ceftriaxona y las soluciones que contengan calcio se pueden administrar de forma secuencial, una después de otra, si los catéteres de perfusión se lavan abundantemente entre las perfusiones con un líquido compatible. En estudios *in vitro* con plasma de adultos y del cordón umbilical de neonatos se ha demostrado que los neonatos presentan un riesgo mayor de precipitación de ceftriaxona cálcica (ver las secciones 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 y 6.2).

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede aumentar el efecto anti-vitamina K y el riesgo de hemorragia. Se recomienda monitorizar con frecuencia la International Normalised Ratio (INR) y ajustar de forma correspondiente la posología del fármaco anti-vitamina K, durante y después de finalizar el tratamiento con ceftriaxona (ver sección 4.8).

No hay una evidencia clara en cuanto a un potencial aumento de la toxicidad renal de los aminoglucósidos cuando se utilizan con cefalosporinas. En tales casos se debe mantener una estrecha vigilancia de los niveles de aminoglucósidos (y de la función renal) en la práctica clínica.

En un estudio *in vitro*, se han observado efectos antagonistas tras la combinación de cloranfenicol y ceftriaxona. Se desconoce la repercusión clínica.

No se ha descrito ninguna interacción entre la ceftriaxona y productos con calcio administrados por vía oral ni entre la ceftriaxona administrada por vía intramuscular y productos con calcio (intravenosos u orales).

En los pacientes tratados con ceftriaxona, los resultados de la prueba de Coombs pueden originar falsos positivos. La ceftriaxona, al igual que otros antibióticos, puede inducir falsos positivos de la galactosemia.

De la misma manera, los métodos no enzimáticos de determinación de la glucosa en orina pueden arrojar falsos positivos. Por esta razón, durante el tratamiento con ceftriaxona la determinación de la glucosa en orina se debe hacer enzimáticamente.

No se ha observado insuficiencia en la función renal tras la administración concomitante de dosis altas de ceftriaxona y diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida).

La administración simultánea de probenecid no reduce la eliminación de la ceftriaxona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. Los datos sobre la utilización de la ceftriaxona en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, sobre el desarrollo embriofetal, perinatal y posnatal (ver sección 5.3). La ceftriaxona solamente se debe administrar durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, si los beneficios esperados son mayores que los riesgos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

La ceftriaxona pasa a la leche materna en concentraciones bajas, pero en dosis terapéuticas no es de esperar ningún efecto en el lactante. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo de diarrea e infección por hongos de las membranas mucosas. Se tendrá en cuenta la posibilidad de sensibilización. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con ceftriaxona teniendo en cuenta el beneficio que proporciona la lactancia al niño y el beneficio que proporciona el tratamiento antibiótico a la madre.

Fertilidad

Los estudios de la reproducción no han revelado efectos adversos en la fertilidad masculina o femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con ceftriaxona se pueden producir efectos adversos (por ejemplo, mareos), susceptibles de afectar a la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria (ver sección 4.8). Los pacientes deben tener especial precaución al conducir vehículos o usar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas a la ceftriaxona notificadas con mayor frecuencia son: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, erupción y elevación de las enzimas hepáticas.

Los datos para determinar la frecuencia de reacciones adversas a la ceftriaxona provienen de los estudios clínicos.

Para clasificar la frecuencia se aplica la siguiente convención:
Muy frecuente (≥1/10)
Frecuente (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)
Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Frecuencia no conocida[a]
Infecciones e infestaciones		Infección genital por hongos	Colitis pseudomembranosa[b]	Sobreinfección[b]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Coagulopatía		Anemia hemolítica[b] Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Hipersensibilidad[b] Reacción de Jarisch-Herxheimer[b]
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Encefalopatía	Convulsión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo
Trastornos cardiacos				Síndrome de Kounis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[b] Heces blandas	Náuseas Vómitos		Pancreatitis[b] Estomatitis Glositis
Trastornos hepatobiliares	Enzimas hepáticas elevadas			Colelitiasis[b] Kernícterus Hepatitis[c] Hepatitis colestásica[b,c]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Prurito	Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson[b] Necrólisis epidérmica tóxica[b] Eritema poliforme Pustulosis exantematosa aguda generalizada Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[b]
Trastornos renales y urinarios			Hematuria Glucosuria	Oliguria Precipitación renal (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Flebitis Reacciones en la zona de inyección Pirexia	Edema Escalofríos	
Investigaciones		Aumento de la creatinina sérica		Falsos positivos en la prueba de Coombs[b] Falsos positivos en la prueba de la galactosemia[b] Falsos positivos con métodos no enzimáticos para determinar la glucosa[b]

[a] De acuerdo con las notificaciones poscomercialización. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente y provienen de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por cuya razón se la considera como no conocida.
[b] Ver sección 4.4.
[c] Normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento con ceftriaxona.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones
Los casos de diarrea notificados tras el uso de ceftriaxona podrían estar relacionados con *Clostridioides difficile*. En este caso, se debe instaurar un tratamiento con fluidos y electrolitos (ver sección 4.4).

Precipitados de ceftriaxona cálcica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En raras ocasiones, se han notificado reacciones adversas graves, que fueron mortales en algunos casos, en neonatos prematuros y nacidos a término (menos de 28 días) tratados con ceftriaxona intravenosa y calcio. En exámenes *post mortem* se han observado precipitados de ceftriaxona cálcica en los pulmones y los riñones. El alto riesgo de precipitación en neonatos se debe a su bajo volumen sanguíneo y a la semivida más larga de la ceftriaxona en comparación con los adultos (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Se han notificado casos de precipitación renal, sobre todo en niños mayores de 3 años que han sido tratados con dosis altas (por ejemplo, ≥ 80 mg/kg/día) o dosis totales superiores a 10 gramos y que tenían, además, otros factores de riesgo (por ejemplo, restricción de fluidos o encamados). El episodio puede ser asintomático o sintomático, y puede dar lugar a insuficiencia renal y anuria, pero suele ser reversible tras la retirada de la ceftriaxona (ver sección 4.4).

Se han observado precipitados de ceftriaxona cálcica en la vesícula biliar, sobre todo en pacientes tratados con dosis mayores que las dosis normalmente recomendadas. En niños, estudios prospectivos han puesto de manifiesto una incidencia de precipitación variable tras la administración intravenosa, superior al 30 % en algunos estudios. La incidencia parece ser menor cuando se administra en perfusión lenta (20-30 minutos). El efecto suele ser asintomático, no obstante, en raras ocasiones, la precipitación se ha acompañado de síntomas clínicos como dolor, náuseas y vómitos. En tales casos se recomienda un tratamiento sintomático. Por lo general, la precipitación es reversible tras la retirada de la ceftriaxona (ver sección 4.4).

Reacciones en la zona de inyección
La administración por vía IV es clínicamente dolorosa. Otras reacciones en la zona de inyección son: eritema en la zona de inyección, extravasación en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, erupción cutánea en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección, induración en la zona de inyección y hematoma en la zona de inyección. Las complicaciones como infección en la zona de inyección y absceso en la zona de inyección se han notificado raramente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, los síntomas que pueden producirse son náuseas, vómitos y diarreas. Las concentraciones de ceftriaxona no pueden reducirse con hemodiálisis ni diálisis peritoneal. No existe un antídoto específico. El tratamiento de la sobredosis será sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD04.

Mecanismo de acción

La ceftriaxona inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana tras su unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). Se interrumpe así la biosíntesis de la pared celular (peptidoglucano), lo cual provoca la lisis de la célula bacteriana y su muerte.

Resistencia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La resistencia bacteriana a ceftriaxona puede ser debida a uno o más de los siguientes mecanismos:

- Hidrólisis por betalactamasas, incluidas betalactamasas de amplio espectro (ESBL), carbapenemasas y enzimas AmpC que puedan estar inducidas o desreprimidas de forma estable en ciertas especies de bacterias gram-negativas aeróbicas.
- Disminución de la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina por ceftriaxona.
- Impermeabilización de la membrana externa de los organismos gram-negativos.
- Bombas de expulsión bacterianas.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para ceftriaxona y se enumeran en el siguiente enlace: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relación PK/PD

Al igual que con otros betalactámicos, el índice farmacocinético-farmacodinámico que demuestra la mejor correlación con la eficacia *in vivo* es el porcentaje de tiempo entre las dosis que la concentración de fármaco no unido se mantiene por encima de la concentración inhibidora mínima (CIM) de ceftriaxona para cada una de las especies diana (es decir, T% > CIM).

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar en función de la región geográfica y a lo largo del tiempo en determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se trata de infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar el consejo experto, sobre todo si la prevalencia local de la resistencia es tal que puede llegar a poner en duda la utilidad de la ceftriaxona, al menos en algunos tipos de infección.

Especies habitualmente sensibles **Aerobios gram-positivos** *Staphylococcus aureus* (sensibles a la meticilina)[£] *Staphylococcus* spp. negativos a la coagulasa (sensibles a la meticilina)[£] *Streptococcus pyogenes* (grupo A) *Streptococcus agalactiae.* (grupo B) *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus* del grupo *viridans* **Aerobios gram-negativos** *Borrelia burgdorferi* *Haemophilus influenzae* *Haemophilus parainfluenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis* *Proteus mirabilis* *Providencia* spp. *Treponema pallidum*
Especies para las cuales puede ser un problema la resistencia adquirida **Aerobios gram-positivos**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Staphylococcus epidermidis[+] *Staphylococcus haemolyticus*[+] *Staphylococcus hominis*[+] **Aerobios gram-negativos** *Citrobacter freundii* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli*[%] *Klebsiella aerogenes* *Klebsiella pneumoniae*[%] *Klebsiella oxytoca*[%] *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Serratia marcescens* **Anaerobios** *Bacteroides* spp. *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. *Clostridium perfringens*
<u>Microorganismos resistentes</u> **Aerobios gram-positivos** *Enterococcus* spp. *Listeria monocytogenes* **Aerobios gram-negativos** *Acinetobacter baumannii* *Pseudomonas aeruginosa* *Stenotrophomonas maltophilia* **Anaerobios** *Clostridioides difficile* **Otros** *Chlamydia* spp. *Chlamydophila* spp. *Mycoplama* spp. *Legionella* spp. *Ureaplasma urealyticum*

[£] Todos los estafilococos resistentes a la meticilina lo son a la ceftriaxona.

[+] Tasa de resistencia >50 % en al menos una región.

[%] Las cepas productoras de BLES son siempre resistentes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

<u>Absorción</u>

Después de la administración de un bolo intravenoso de 500 mg y 1 g de ceftriaxona, los niveles máximos medios de ceftriaxona en plasma ascendieron aproximadamente a 120 y 200 mg/l, respectivamente. Tras la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

infusión intravenosa de 500 mg, 1 g y 2 g de ceftriaxona, los niveles de ceftriaxona en plasma fueron de 80, 150 y 250 mg/l, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la ceftriaxona es de 7 a 12 l. En diversos tejidos son detectables concentraciones claramente por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias para la mayoría de los patógenos relevantes en los tejidos, incluidos pulmón, corazón, tracto hepatobiliar, amígdalas, oído medio y mucosa nasal, huesos y líquidos cefalorraquídeo, pleural, prostático y sinovial. Tras la administración repetida se observa un 8 a 15 % de incremento de la concentración plasmática máxima media (Cmáx.); el equilibrio estacionario se alcanza en la mayoría de los casos a las 48 a 72 horas siguientes a la administración, según la vía de administración.

Penetración en determinados tejidos
La ceftriaxona penetra en las meninges. La penetración mayor se observa cuando las meninges están inflamadas. Según los datos publicados, las concentraciones máximas medias de ceftriaxona en el LCR de pacientes con meningitis bacteriana pueden alcanzar un 25 % de la concentración plasmática, frente a un 2 % en pacientes con las meninges no inflamadas. La concentración máxima de ceftriaxona en el LCR se alcanza de 4 a 6 horas después de una inyección intravenosa. La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna en concentraciones bajas (ver sección 4.6).

Unión a las proteínas plasmáticas
La ceftriaxona se une la albúmina de manera reversible. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 95 % con concentraciones plasmáticas inferiores a 100 mg/l. La unión es saturable y la porción unida disminuye a medida que aumenta la concentración (hasta un 85 % con una concentración plasmática de 300 mg/l).

Metabolismo o Biotransformación

La ceftriaxona no se metaboliza sistemáticamente, sino que es transformada en metabolitos inactivos por la flora intestinal.

Eliminación

El aclaramiento plasmático de la ceftriaxona total (unida y libre) es de 10-22 ml/min. El aclaramiento renal es de 5 a 12 ml/min. El 50-60% de ceftriaxona se excreta inalterada en la orina, sobre todo por filtración glomerular, y el 40-50% restante se excreta inalterada en la bilis. La semivida de eliminación de la ceftriaxona total en los adultos es de unas 8 horas.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática
En los pacientes con disfunción renal o hepática, la farmacocinética de la ceftriaxona apenas cambia. La semivida solo aumenta ligeramente (menos de dos veces) incluso en pacientes con la función renal gravemente alterada.
Este aumento relativamente modesto de la semivida en la insuficiencia renal se explica por un incremento compensatorio del aclaramiento no renal, como resultado de una disminución de la unión a proteínas y el aumento correspondiente del aclaramiento no renal de la ceftriaxona total.
En los pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación de la ceftriaxona no aumenta debido a un incremento compensatorio del aclaramiento renal. Esto también se debe a un incremento de la fracción plasmática libre de la ceftriaxona, lo que contribuye al aumento paradójico observado del aclaramiento total del fármaco, con un aumento simultáneo del volumen de distribución.

Pacientes de edad avanzada
En las personas de más 75 años, la semivida de eliminación media suele ser dos a tres veces mayor que la observada en adultos jóvenes.

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La semivida de la ceftriaxona es más larga en los neonatos. Desde el nacimiento hasta los 14 días de edad, factores como la filtración glomerular reducida y la unión alterada a las proteínas pueden elevar aún más la concentración de ceftriaxona libre. Durante la infancia, la semivida es más corta que en los neonatos o los adultos.
El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución de la ceftriaxona total son más elevados en neonatos, lactantes y niños que en los adultos.

Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética de la ceftriaxona es no lineal, y todos los parámetros farmacocinéticos básicos, exceptuando la semivida de eliminación, dependen de la dosis si nos basamos en la concentración total del fármaco, aumentando menos que proporcionalmente a la dosis. La no linealidad se debe a una saturación de la unión a proteínas plasmáticas y esa es la causa por la que se observa para la ceftriaxona plasmática total pero no para la ceftriaxona libre (no unida).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales han demostrado que dosis altas de sales cálcicas de ceftriaxona inducían la formación de concreciones y precipitados en la vesícula biliar de perros y monos, pero eran reversibles. Los estudios realizados en animales no han aportado ninguna evidencia de toxicidad para la reproducción ni de genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad de la ceftriaxona.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vial de polvo
Ninguno

Ampolla de disolvente
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Las soluciones que contengan ceftriaxona no se deben mezclar ni se les debe añadir otros agentes, excepto los mencionados en la sección 6.6. En particular los diluyentes que contengan calcio (por ej., solución Ringer, solución Hartmann) no se deben usar para reconstituir los viales de ceftriaxona ni para diluir los viales reconstituidos cuando vaya a ser administrado por vía intravenosa, ya que puede formar precipitados. La ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con soluciones que contengan calcio (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 4.8 de la ficha técnica y sección 6 del prospecto).

De acuerdo con la bibliografía, la ceftriaxona es incompatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol, y aminoglucósidos.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir

2 años.

Tras la reconstitución

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las soluciones reconstituidas mantienen su estabilidad química y física durante 6 horas a 25 ºC y durante 24 horas en nevera (2ºC-8 ºC).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación, antes del uso, son responsabilidad del usuario, no debiendo superar las 24 horas conservado entre 2 y 8ºC, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25ºC. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en vial de vidrio, cerrado con un tapón de goma y sellado con una cápsula *flip-off* y una ampolla disolvente de vidrio.

Se presenta en cajas de cartón que contienen 1 o 100 viales de polvo y 1 o 100 ampollas de disolvente.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Instrucciones para la correcta administración

Debe ser reconstituido antes de su uso.
Para un solo uso. Desechar la solución sobrante.

La solución reconstituida es límpida y amarilla o ligeramente amarillenta. Durante la conservación de soluciones ya preparadas, se puede producir un aumento de la intensidad del color sin afectar a la potencia del fármaco.

Reconstituir cada vial de Ceftriaxona Normon intravenosa con su ampolla de disolvente correspondiente.
Debe examinarse la solución antes de inyectarla por si presentase partículas o turbidez. Si se observan partículas extrañas se desechará la solución.
La dosis y pauta de administración utilizada es en función de la edad y peso del paciente así como la gravedad de la infección.

La solución no debe mezclarse con soluciones conteniendo otros antibióticos o en otras soluciones diferentes de las arriba señaladas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760
Tres Cantos – Madrid (España)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62635

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización Junio 1999
Fecha de renovación de la autorización: Junio 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) https://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios