

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftriaxona Reig Jofre 1g polvo y solución para solución inyectable intramuscular EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ceftriaxona Reig Jofre 1 g

Cada vial contiene 1 g de ceftriaxona (como ceftriaxona sódica).

Cada ampolla de disolvente contiene 4 ml de solución de lidocaína correspondientes a 40 mg de hidrocloreto de lidocaína.

Una vez reconstituido el vial con 3,5 ml de la solución de lidocaína contenida en la ampolla, la concentración de la solución es 285,71 mg de ceftriaxona (como ceftriaxona sódica) por ml.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 82,8 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y solución para solución inyectable intramuscular.

Cada vial contiene un polvo de color casi blanco o amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La 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 nosocomial
- Otitis media aguda
- Infección intraabdominal
- Infección complicada del tracto urinario (incluyendo la pielonefritis)
- Infección ósea y articular
- Infección complicada de la piel y tejidos blandos
- Gonorrea
- Sífilis
- Endocarditis bacteriana

La 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 que su origen sea 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.

La ceftriaxona se debe coadministrar con otros antibacterianos siempre que el posible espectro de bacterias causales no se halle dentro del espectro antibacteriano de la ceftriaxona (ver sección 4.4)

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

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 consideran las dosis del extremo superior del intervalo posológico recomendado.

Adultos y adolescentes (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
		Infección intraabdominal
		Infección complicada del tracto urinario (incluyendo la pielonefritis)
2 g	Una vez al día	Neumonía nosocomial
		Infección complicada de la piel y tejidos blandos
		Infección ósea y articular
2 -4g	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.

** Se debe considerar la administración en dos veces al día (cada 12 horas) cuando se administren dosis mayores de 2 g al día.

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, la 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

2 g en una dosis preoperatoria única.

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.

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

A niños con un peso de 50 kg o superior, se les debe administrar la dosis habitual en adultos

Neonatos mayores de 14 días, lactantes y niños de 15 días a 12 años de edad (< 50 kg)

Dosis de ceftriaxona*	Frecuencia de administración**	Indicaciones
50-80 mg/kg	Una vez al día	Infección intraabdominal
		Infección complicada del tracto urinario (incluyendo la pielonefritis)
		Neumonía adquirida en la comunidad
		Neumonía nosocomial
50-100 mg/kg (máx. 4 g)	Una vez al día	Infección complicada de la piel y tejidos blandos
		Infección ósea y articular
		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.

** Se debe considerar la administración en dos veces al día (cada 12 horas) cuando se administren dosis mayores de 2 g al día.

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, la 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

50-80 mg/kg en una dosis preoperatoria única.

Sífilis

La dosis generalmente recomendada es de 75-100 mg/kg (máx. 4 g) una vez al día, durante 10-14 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])

50-80 mg/kg 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.

Neonatos de 0 a 14 días

La ceftriaxona está contraindicada en neonatos prematuros hasta una edad postmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).

Dosis de ceftriaxona*	Frecuencia de administración**	Indicaciones
20-50 mg/kg	Una vez al día	Infección intraabdominal
		Infección complicada de la piel y tejidos blandos
		Infección complicada del tracto urinario (incluyendo pielonefritis)
		Neumonía adquirida en la comunidad
		Neumonía nosocomial
		Infección ósea y articular
50 mg/kg	Una vez al día	Tratamiento de pacientes neutropénicos en los que se sospeche una infección bacteriana
		Meningitis bacteriana
		Endocarditis bacteriana

*En la bacteriemia documentada se considerarán las dosis del extremo superior del intervalo posológico recomendado.

No se debe exceder una dosis máxima diaria de 50 mg/kg.

Indicaciones para neonatos de 0-14 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

20-50 mg/kg en una dosis preoperatoria única.

Sífilis

La dosis generalmente recomendada es de 50 mg/kg una vez al día, durante 10-14 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 48-72 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

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:

Administración intramuscular

La ceftriaxona se puede administrar mediante inyección intramuscular profunda. En las inyecciones intramusculares se debe elegir para el pinchazo una masa de un músculo relativamente grande y no se debe inyectar más de 1 g en un mismo lugar.

Dado que se utiliza lidocaína como disolvente, la solución resultante no se debe administrar nunca por vía intravenosa (ver sección 4.3). Se debe tener en cuenta la información recogida en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de la lidocaína.

Para administración en neonatos ver sección 4.3.

Administración por vía intravenosa

El disolvente aportado en este medicamento, al contener lidocaína, no se puede utilizar para la administración intravenosa.

No se deben utilizar soluciones 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 se podría formar un precipitado. La precipitación de ceftriaxona cálcica también puede tener lugar si se mezcla la ceftriaxona con soluciones que contengan calcio en la misma línea de administración intravenosa. Por ello, no se deben mezclar ni administrar simultáneamente ceftriaxona y soluciones que contengan calcio (ver secciones 4.3, 4.4 y 6.2).

Para la profilaxis preoperatoria antiinfecciosa en el lugar de intervención, la ceftriaxona se debe administrar 30-90 minutos antes de la intervención quirúrgica.

Únicamente se debe utilizar la solución si es transparente y está libre de partículas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la ceftriaxona o a cualquier otra cefalosporina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de hipersensibilidad grave (p. ej. reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibacteriano betalactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemas).

La ceftriaxona está contraindicada en:

- Neonatos prematuros hasta una edad postmenstrual 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.*
 - si requieren (o se espera que requieran) un tratamiento intravenoso con calcio o perfusiones que contengan calcio, como la nutrición parenteral, a causa del riesgo de precipitación de ceftriaxona cálcica (ver 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.

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). Véase la información recogida en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de la lidocaína, especialmente las contraindicaciones.

Nunca se deben administrar por vía intravenosa soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína.

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 exige precaución.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (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 ser amenazantes para la vida o mortales asociados al tratamiento con ceftriaxona, aunque se desconoce la frecuencia de estos acontecimientos (ver sección 4.8).

Reacción de Jarish-Herxheimer (JHR)

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

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 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 secciones 4.3, 4.8, 5.2 y 6.2).

Población pediátrica

Se han establecido la seguridad y la eficacia de la ceftriaxona en neonatos, lactantes y niños para las dosis descritas en la sección *Posología y forma de administración* (ver sección 4.2). Los estudios han puesto de 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 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, la ceftriaxona inclusive (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 *Clostridium 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).

Interferencia con pruebas serológicas

Se pueden producir interferencias con la prueba de Coombs, ya que la ceftriaxona puede originar falsos positivos. La 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. En caso necesario, se deberán utilizar métodos de análisis alternativos.

Espectro antibacteriano

La ceftriaxona tiene un espectro antibacteriano limitado, por lo que su uso en monoterapia puede no ser idóneo para el tratamiento de ciertos tipos de infección, salvo que se haya confirmado antes el patógeno (ver sección 4.2). En las infecciones polimicrobianas en las que haya microorganismos resistentes a la ceftriaxona entre los gérmenes patógenos sospechosos se debe considerar la administración de un antibiótico adicional.

Uso de lidocaína

Si se utiliza una solución de lidocaína como disolvente, la ceftriaxona se debe administrar solo por vía intramuscular. Antes del uso se deben tener en cuenta las contraindicaciones de la lidocaína, las advertencias y otra información relevante de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de la lidocaína (ver sección 4.3). Una solución de lidocaína nunca se debe 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 y mayores. Se procederá con especial precaución en la población pediátrica. Tales precipitados desaparecen tras la retirada de la ceftriaxona. 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 obstrucción biliar (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de estasis biliar y barro en la vesícula biliar, p. ej., antecedentes en terapia principal, enfermedad grave y nutrición parenteral total. No cabe descartar como detonador o cofactor el papel de la ceftriaxona relacionado con la precipitación biliar.

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. El médico debe considerar el uso en pacientes con antecedentes de litiasis renal o con hipercalciuria, tras una evaluación específica de los riesgos y beneficios.

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, menor nivel de consciencia, estado mental alterado, mioclonía o convulsiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento con ceftriaxona.

Información importante sobre excipientes

Ceftriaxona 1 g

Este medicamento contiene 82,8 mg (3,6 mmol) de sodio por vial equivalente a 4,14 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Ceftriaxona 2 g

Este medicamento contiene 165,6 mg (7,2 mmol) de sodio por vial equivalente a 8,28 % 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 soluciones 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 se podría formar un precipitado. La precipitación de ceftriaxona cálcica también puede tener lugar si se mezcla la ceftriaxona 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 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, tanto durante el tratamiento con ceftriaxona como después de finalizar el tratamiento con ésta (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 las cifras 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 por vía oral o entre la ceftriaxona intramuscular y productos con calcio (intravenosos u orales).

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. Hay datos limitados sobre la utilización de la ceftriaxona en mujeres embarazadas. 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.

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 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 (p. ej., mareo), que pueden 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 ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Frecuencia no conocida ^a
Trastornos cardíacos				Síndrome de Kounis
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 Reacciones Jarisch-Herxheimer ^b
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Encefalopatía	Convulsión
Trastorno del oído y laberinto				Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^b Heces blandas	Náuseas Vómitos		Pancreatitis ^b Estomatitis Glositis
Trastornos hepatobiliares	Enzimas hepáticas elevadas			Precipitación en la vesícula biliar ^b Encefalopatía bilirrubínica Hepatitis ^c Hepatitis colestásica ^{bc}

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Prurito	Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson ^b Necrólisis epidérmica tóxica ^b Eritema multiforme Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) Síndrome de reacción a medicamentos 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 administración		Flebitis Dolor en la zona de inyección Pirexia	Edema Escalofríos	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina sérica		Falso positivo en la prueba de Coombs ^b falso positivo en la prueba de galactosemia ^b Falso positivo con métodos no enzimáticos para determinar la glucosa ^b

^aDe 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 «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

Se ha notificado diarrea tras el uso de ceftriaxona que podría estar asociada con *Clostridium difficile*. En este caso, se debe instaurar un tratamiento con fluidos y electrolitos (ver sección 4.4).

Precipitados de ceftriaxona cálcica

En raras ocasiones, se han notificado en neonatos prematuros y nacidos a término (edad < 28 días) tratados con ceftriaxona intravenosa y calcio reacciones adversas graves, que fueron mortales en algunos casos. 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 de ceftriaxona en el tracto urinario, sobre todo en niños tratados con dosis altas (p. ej., ≥ 80 mg/kg/día o dosis totales superiores a 10 g) y que tenían, además, otros factores de riesgo (p. ej., deshidratación o encamados). El episodio puede ser asintomático o sintomático, y puede dar lugar a obstrucción ureteral e insuficiencia renal aguda postrenal, pero es habitualmente 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 recomendadas habitualmente. Estudios prospectivos han puesto de manifiesto en los niños una incidencia de precipitación variable tras la administración intravenosa, superior al 30 % en algunos estudios. La incidencia parece ser menor cuando la ceftriaxona se administra en perfusión lenta (20-30 minutos). El efecto suele ser asintomático, pero la precipitación se ha acompañado en raras ocasiones 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).

Pueden presentarse dolores transitorios en el lugar de la inyección intramuscular, siendo la más probable que ocurra con dosis más elevadas.

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).

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

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 gramnegativas aeróbicas.
- disminución de la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina por ceftriaxona.
- impermeabilización de la membrana externa de los organismos gramnegativos.
- bombas de expulsión bacterianas.

Puntos de corte en las pruebas de sensibilidad

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST v. 12.0, válido desde el 1 de enero de 2022) son los siguientes:

Patógeno	Prueba de dilución (CMI_{img/l})	
	<i>Sensible</i>	<i>Resistente</i>
<i>Enterobacteriaceae</i> (indicaciones diferentes a meningitis)	≤ 1	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> (meningitis)	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus</i>	a.	a.
<i>Streptococcus spp.</i> (grupos A, B, C y G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indicaciones diferentes a meningitis)	≤ 0,5	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Streptococcus del grupo viridans</i>	≤ 0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> (indicaciones diferentes a meningitis)	≤0,125	>0,125
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	≤0,125	>0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,125	>0,125
<i>Neisseria meningitidis</i> (todas las indicaciones incluyendo profilaxis)	≤0,125 ^c	>0,125
<i>Kingella kingae</i>	≤0,06	>0,06
Puntos de corte no relacionadas con especies específicas	≤ 1	>2

a Sensibilidad inferida por la sensibilidad a la cefoxitina.

b. Sensibilidad inferida por la sensibilidad a la bencilpenicilina.

c. Es raro que haya cepas aisladas no sensibles; aún no se han comunicado. De darse el caso, se deberán confirmar la identificación y el resultado de la prueba de sensibilidad antimicrobiana de esa cepa aislada y enviar la cepa a un laboratorio de referencia.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo en determinadas especies, por lo que es deseable contar con la información local sobre la resistencia, sobre todo cuando se traten infecciones graves. En caso de necesidad, se debe buscar el consejo experto si la prevalencia local de la resistencia es tal que ponga en cuestión la utilidad de la ceftriaxona al menos en algunos tipos de infección

Especies habitualmente sensibles
<p>Aerobios grampositivos <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)[‡] Streptococcus coagulasa-negativo (sensible a la meticilina)[‡] <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i></p> <p>Aerobios gramnegativos <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i></p>
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
<p><u>Aerobios grampositivos</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><u>Aerobios gramnegativos</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>[%] <i>Klebsiella pneumoniae</i>[%] <i>Klebsiella oxytoca</i>[%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i></p> <p><u>Aerobios</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i></p>
Microorganismos inherentemente resistentes
<p><u>Aerobios grampositivos</u> <i>Enterococcus</i> spp.</p>

Listeria monocytogenes

Aerobios gramnegativos

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Aerobios

Clostridium difficile

Otros

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma 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 BLES son siempre resistentes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administración intramuscular

Tras la inyección intramuscular de la ceftriaxona, la concentración plasmática máxima media es aproximadamente la mitad de la observada tras la administración intravenosa de una dosis equivalente. La concentración plasmática máxima tras una dosis intramuscular única de 1 g es de unos 81 mg/l y se alcanza a las 2-3 horas de la administración.

El área bajo la curva temporal de concentraciones plasmáticas tras la administración intramuscular es equivalente a la observada tras la administración intravenosa de una dosis equivalente.

Administración por vía intravenosa

Tras la administración de la ceftriaxona en bolo intravenoso de 500 mg y 1 g, la concentración plasmática máxima media es de unos 120 mg/l y 200 mg/l, respectivamente. Tras la perfusión intravenosa de 500 mg, 1 g y 2 g de ceftriaxona, la concentración plasmática es de unos 80 mg/l, 150 mg/l y 250 mg/l, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la ceftriaxona es de 7-12 l. En diversos tejidos son detectables concentraciones claramente por encima de la CMI para la mayoría de los patógenos relevantes, incluyendo 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 8-15 % de incremento de la concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$); el equilibrio estacionario se alcanza en la

mayoría de los casos dentro de las 48-72 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. Se han descrito concentraciones máximas medias de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con meningitis bacteriana que eran hasta 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 4-6 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 a 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).

Biotransformación

La ceftriaxona no se metaboliza sistémicamente, pero la flora intestinal la transforma en metabolitos inactivos.

Eliminación

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

Farmacocinética en situaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

En los pacientes con disfunción renal o hepática, la farmacocinética de la ceftriaxona apenas cambia, aumentando solo ligeramente la semivida de eliminación (menos de dos veces) incluso en pacientes con la función renal gravemente alterada.

El aumento relativamente modesto de la semivida de eliminación en los pacientes con insuficiencia renal es explicable por un incremento compensatorio del aclaramiento no renal, como resultado de un descenso 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 a causa de un incremento compensatorio del aclaramiento renal. Esto también se debe a un incremento de la fracción libre en plasma de la ceftriaxona, lo que contribuye al aumento paradójico observado del

aclaramiento total del fármaco, con un aumento del volumen de distribución paralelamente al del aclaramiento total.

Pacientes de edad avanzada

En las personas de más 75 años, la semivida de eliminación media suele ser 2-3 veces la observada en adultos jóvenes.

Población pediátrica

La semivida de la ceftriaxona es más larga en 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 baja 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, son dosis dependientes si nos basamos en la concentración total del fármaco, aumentando menos que de forma proporcional 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).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Como en otros antibióticos betalactámicos, el índice farmacocinético-farmacodinámico que mejor demuestra la correlación con la eficacia *in vivo* es el porcentaje del tiempo del intervalo entre dosis que la concentración libre permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la ceftriaxona en cada especie (es decir: %T > CMI).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Los estudios en animales evidencian 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. No se han realizado estudios de carcinogenicidad de la ceftriaxona.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Vial: Ninguno

Cada ampolla de con hidrocloreuro de lidocaína al 1% contiene agua para preparaciones inyectables..

6.2. Incompatibilidades

De acuerdo con la literatura especializada, la ceftriaxona no es compatible con la ampicilina, la vancomicina, el fluconazol, los aminoglucósidos y el labetalol.

A las soluciones que contengan ceftriaxona no se deben añadir otros compuestos excepto los que se mencionan en la sección 6.6. En particular, 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. No se deben mezclar ni administrar simultáneamente la ceftriaxona y soluciones que contengan calcio, incluidas las de nutrición parenteral total (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 4.8).

Las mezclas de antibacterianos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y aminoglucósidos pueden dar lugar a una sustancial inactivación mutua. Si se administran simultáneamente, debe hacerse en sitios separados. No mezclarlos en la misma jeringa o frasco.

6.3. Periodo de validez

3 años

Tras la reconstitución: La estabilidad física y química en uso se ha demostrado hasta 8 horas a 25°C y 24 horas en nevera (entre 2-8°C)

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento de la solución antes de su administración son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían exceder las 24h entre 2-8°C a no ser que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes de la reconstitución: Conservar por debajo de 25°C. 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 recipiente

Vial de vidrio con 1 g de ceftriaxona sódica, cerrado con un tapón de bromobutilo y sellado con una cápsula flip-off, y una ampolla de disolvente de vidrio.

Se presenta en una caja de cartón que contiene 1 vial de polvo y 1 ampolla de disolvente ó un envase clínico de 100 viales de polvo y 100 ampollas de disolvente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Instrucciones para la correcta administración

Debe ser reconstituido antes de su uso.

La ceftriaxona no se debe mezclar en la misma jeringa con ningún fármaco que no sea una solución de hidrocloreuro de lidocaína al 1 % (para inyección intramuscular únicamente).

Inyección intramuscular: se debe disolver 1 g de ceftriaxona con 3,5 ml de la solución de hidrocloreuro de lidocaína al 1 % facilitada en la ampolla. La solución se debe administrar mediante inyección intramuscular profunda. Las dosis superiores a 1 g se deberán dividir e inyectar en más de un lugar.

Las soluciones en lidocaína no se deben administrar por vía intravenosa.

Administración intravenosa: ver sección 4.2 apartado *Forma de administración*.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64405

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

Fecha de la primera autorización: 26/noviembre/2001

Fecha de la última renovación: 28/agosto/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024

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