

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Medaxone 1 g Polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Medaxone 1 g contiene 1 g de ceftriaxona, como ceftriaxona sódica.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión

Polvo cristalino casi blanco o amarillento, ligeramente higroscópico.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Meningitis bacteriana
- Neumonía extrahospitalaria
- Neumonía nosocomial
- Otitis media aguda
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones complicadas del tracto urinario (como pielonefritis)
- Infecciones de huesos y articulaciones
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos
- Gonorrea
- Sífilis
- Endocarditis bacteriana

Medaxone puede emplearse:

- Para el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos.
- Para el tratamiento de la borreliosis de Lyme diseminada (temprana (estadio II) y tardía (estadio III)) en adultos y niños, incluidos neonatos a partir de 15 días de edad.
- Para la profilaxis preoperatoria de las infecciones en la herida quirúrgica.
- En el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre, cuya causa presunta es una infección bacteriana.
- Tratamiento de pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

La ceftriaxona debe administrarse combinada con otros agentes antibacterianos siempre que las posibles bacterias causales no estén dentro de su espectro (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 sensibilidad, el foco y el tipo de infección, así como de la edad y la función hepatorenal del paciente.

Las dosis recomendadas en las tablas siguientes son las dosis recomendadas generalmente en estas indicaciones. En casos particularmente graves, se debe analizar la administración de las dosis más altas del intervalo recomendado.

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

Dosis de ceftriaxona*	Frecuencia del tratamiento**	Indicaciones
1-2 g	Una vez al día	Neumonía extrahospitalaria
		Exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
		Infecciones intraabdominales
		Infecciones de las vías urinarias complicadas (como pielonefritis)
2 g	Una vez al día	Neumonía nosocomial
		Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas
		Infecciones de huesos y articulaciones
2-4 g	Una vez al día	Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre cuya causa se sospecha que es debida a una infección bacteriana.
		Endocarditis bacteriana
		Meningitis bacteriana

*En casos de bacteremia documentada, se debe analizar la administración de las dosis más altas del intervalo recomendado.

**Cuando se administran dosis de más de 2 g al día, se valorará la dosificación de dos administraciones al día (cada 12 horas).

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

Otitis media aguda

Se puede administrar una única dosis intramuscular de ceftriaxona de 1-2 g. Los escasos datos existentes indican que, en casos en los que el paciente está gravemente enfermo o cuando el tratamiento anterior ha fracasado, la ceftriaxona puede ser eficaz administrada a dosis de 1-2 g al día durante 3 días por vía intramuscular.

Profilaxis preoperatoria de las infecciones en la herida quirúrgica

2 g en una única dosis preoperatoria.

Gonorrea

500 mg en una única dosis intramuscular.

Sífilis

Las dosis recomendadas generalmente son de 500 mg a 1 g una vez al día aumentando a 2 g una vez al día para la neurosífilis durante 10-14 días. Las dosis recomendadas en la sífilis, también en la neurosífilis, se basan en un volumen de datos limitado. Se deben tener en cuenta las directrices nacionales o locales.

Borreliosis de Lyme diseminada (temprana (estadio II) y tardía (estadio III))

2 g una vez al día durante 14-21 días.

El tiempo de tratamiento recomendado difiere y deben tenerse en cuenta las directrices nacionales o locales.

Población pediátrica

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

Niños con un peso corporal de 50 kg o más: administrar la dosis habitual para adultos.

Dosis de ceftriaxona*	Frecuencia del tratamiento**	Indicaciones
50-80 mg/kg	Una vez al día	Infecciones intraabdominales
		Infecciones de las vías urinarias complicadas (como pielonefritis)
		Neumonía extrahospitalaria
		Neumonía nosocomial
50-100 mg/kg (máx. 4 g)	Una vez al día	Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas
		Infecciones de huesos y articulaciones
		Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre cuya causa se sospecha que es 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 casos de bacteremia documentada, se debe analizar la administración de las dosis más altas del intervalo recomendado.

**Cuando se administran dosis de más de 2 g al día, se valorará la dosificación de dos administraciones al día (cada 12 horas).

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

Otitis media aguda

Para el tratamiento inicial de la otitis media aguda, se puede administrar una única dosis intramuscular de ceftriaxona de 50 mg/kg. Los escasos datos existentes indican que, en casos en los que el niño está gravemente enfermo o cuando el tratamiento inicial ha fracasado, la ceftriaxona puede ser eficaz administrada a dosis de 50 mg/kg al día durante 3 días por vía intramuscular.

Profilaxis preoperatoria de las infecciones en la herida quirúrgica

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

Sífilis

Las dosis recomendadas generalmente son de 75-100 mg/kg (máx. 4 g) una vez al día durante 10-14 días. Las dosis recomendadas en la sífilis, también en la neurosífilis, se basan en un volumen de datos limitado. Se deben tener en cuenta las directrices nacionales o locales.

Borreliosis de Lyme diseminada (temprana (estadio II) y tardía (estadio III))

50–80 mg/kg una vez al día durante 14-21 días. El tiempo de tratamiento recomendado difiere y deben tenerse en cuenta las directrices nacionales o locales.

Neonatos de 0-14 días

La ceftriaxona está contraindicada en los neonatos prematuros hasta la edad corregida de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).

Dosis de ceftriaxona*	Frecuencia del tratamiento	Indicaciones
20-50 mg/kg	Una vez al día	Infecciones intraabdominales
		Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas
		Infecciones de las vías urinarias complicadas (como pielonefritis)
		Neumonía extrahospitalaria
		Neumonía nosocomial
		Infecciones de huesos y articulaciones
50 mg/kg	Una vez al día	Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre cuya causa se sospecha que es una infección bacteriana.
		Meningitis bacteriana
		Endocarditis bacteriana

*En casos de bacteremia documentada, se debe analizar la administración de las dosis más altas del intervalo recomendado.

No se debe superar la dosis diaria máxima de 50 mg/kg.

Indicaciones para neonatos de 0-14 días que requieran pautas de administración específicas:

Otitis media aguda

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

Profilaxis preoperatoria de las infecciones en la herida quirúrgica

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

Sífilis

La dosis recomendada generalmente es de 50 mg/kg una vez al día durante 10-14 días. Las dosis recomendadas en la sífilis, también en la neurosífilis, se basan en un volumen de datos limitado.

Se deben tener en cuenta las directrices nacionales o locales.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad. Al igual que con el tratamiento antibiótico en general, la administración de ceftriaxona debe mantenerse durante 48-72 horas después de la resolución de la fiebre del paciente o de evidencia de erradicación bacteriana.

Pacientes ancianos

No es necesario modificar las dosis recomendadas para los adultos en los pacientes ancianos siempre que la función renal y hepática sean adecuadas.

Pacientes con disfunción hepática

Los datos disponibles no indican que sea necesario ajustar la dosis cuando la disfunción hepática es leve o moderada siempre que no exista disfunción renal.

No existen datos de estudios sobre pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 5.2).

Pacientes con disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal no es necesario reducir la dosis de ceftriaxona siempre que no exista disfunción hepática. Solo en casos de insuficiencia renal preterminal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) la dosis de ceftriaxona no debe superar los 2 g al día.

Los pacientes en diálisis no necesitan complementar la dosis después de la diálisis. La ceftriaxona no se elimina en la diálisis peritoneal ni la hemodiálisis.

Se recomienda hacer un seguimiento estrecho para comprobar la seguridad y la eficacia.

Pacientes con disfunción hepática y renal graves

En los pacientes con disfunción hepática y renal concomitante graves, se recomienda hacer un seguimiento estrecho para comprobar la seguridad y la eficacia.

Forma de administración

Inyección intramuscular

Medaxone puede administrarse mediante inyección intramuscular profunda. Debe disolverse 1 g de ceftriaxona en 3,5 ml de lidocaína para inyección al 1 %.

Las inyecciones intramusculares se deben administrar profundamente en la masa de un músculo relativamente grande y no más de 1 g en cada sitio.

Dado que el disolvente utilizado es lidocaína, la disolución resultante nunca debe administrarse por vía intravenosa (ver sección 4.3). Debe tenerse en cuenta la información incluida en el resumen de las características del producto de la lidocaína.

Inyección intravenosa

Medaxone puede administrarse mediante perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos (vía preferente) o mediante una inyección intravenosa lenta de 5 minutos. La inyección intravenosa intermitente debe administrarse durante 5 minutos preferentemente en las venas de mayor tamaño.

Debe disolverse 1 g de ceftriaxona en 10 ml de agua para preparaciones inyectables. Para consultar las instrucciones completas sobre la reconstitución antes de la administración, ver sección 6.6.

Las dosis intravenosas de 50 mg/kg o más en lactantes y en niños de hasta 12 años deben administrarse mediante perfusión. En neonatos, las dosis intravenosas deben administrarse durante 60 minutos para reducir el posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica (ver secciones 4.3 y 4.4). Debe valorarse la administración intramuscular cuando la vía intravenosa no sea posible o sea menos apropiada para el paciente. Para dosis superiores a 2 g, debe emplearse la administración intravenosa.

La ceftriaxona está contraindicada en neonatos (≤ 28 días) si requieren (o se prevé que vayan a requerir) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, por ejemplo, perfusiones continuas que contengan calcio, como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio (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 diluir más un vial reconstituido para la administración intravenosa porque puede formarse un precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio también puede producirse cuando la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contienen calcio en el mismo catéter de

administración intravenosa. Por tanto, no se deben mezclar la ceftriaxona y las soluciones que contengan calcio ni administrarse de forma simultánea (ver secciones 4.3, 4.4 y 6.2).

Para la profilaxis preoperatoria de las infecciones de las heridas quirúrgicas, la ceftriaxona se debe administrar 30-90 minutos antes de la intervención.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la principio activo a 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 agente antibacteriano betalactámico (penicilinas, monobactámicos y carbapenémicos).

La ceftriaxona está contraindicada en:

- recién nacidos prematuros hasta la edad corregida de 41 semanas (semanas de gestación + semanas de vida)*
- recién nacidos a término (hasta 28 días de edad):
 - con hiperbilirrubinemia, ictericia o hipoalbuminémicos o acidóticos, ya que con estas condiciones la unión de bilirrubina es probable que esté alterada*
 - si se necesita (o se considera que se va a necesitar) tratamiento con calcio intravenoso, o perfusiones que contengan calcio debido al riesgo de precipitación de la ceftriaxona con calcio (ver secciones 4.4, 4.8 y 6.2).

*Los estudios *in vitro* han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus puntos de unión a la albúmina sérica con el posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.

Deben excluirse las contraindicaciones a la lidocaína antes de administrar la ceftriaxona mediante inyección intramuscular cuando se emplea una solución de lidocaína como disolvente (ver sección 4.4).

Las soluciones de ceftriaxona que contienen lidocaína nunca se deben administrar por vía intravenosa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con todos los agentes antibacterianos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente con desenlace mortal (ver sección 4.8). En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir el tratamiento con ceftriaxona inmediatamente e instaurar medidas de urgencia adecuadas. Antes de comenzar el tratamiento debe establecerse si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a la ceftriaxona, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente betalactámico. Se tomarán precauciones si la ceftriaxona se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad menos grave a otros agentes betalactámicos.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (síndrome de Stevens Johnson o síndrome de Lyell/necrólisis tóxico epidérmica y síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) que pueden ser amenazantes para la vida o mortales asociados al tratamiento con ceftriaxona, sin embargo, se desconoce la frecuencia de estas reacciones (ver sección 4.8).

Reacción de Jarish-Herxheimer (JHR)

Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden sufrir una reacción de JarishHerxheimer poco después de comenzar el tratamiento con ceftriaxona. La Reacción de JarishHerxheimer 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.

Interacción con productos que contienen calcio

Se han descrito casos de reacciones mortales en niños prematuros y en recién nacidos a término de menos de 1 mes de edad por precipitados de calcio-ceftriaxona en pulmones y riñones. Al menos uno de ellos había recibido ceftriaxona y calcio a diferentes tiempos y a través de diferentes líneas intravenosas. En los datos científicos disponibles, no hay informes de precipitados intravasculares confirmados en pacientes, con excepción de recién nacidos, tratados con ceftriaxona y soluciones que contienen calcio o con cualquier otro producto que contenga calcio. Estudios *in vitro* han demostrado que los recién nacidos tienen un incremento de riesgo de que se formen precipitados de ceftriaxona-calcio en comparación con pacientes de otras edades.

En pacientes de cualquier edad la ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con ninguna solución intravenosa que contenga calcio, ni incluso por diferentes líneas de perfusión ni en diferentes sitios de perfusión. Sin embargo, en pacientes mayores de 28 días de edad, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden ser administradas secuencialmente una tras otra si se usan líneas de perfusión en diferentes sitios, o si las líneas de perfusión se substituyen o se limpian con un chorro de solución fisiológica a fondo entre las perfusión para evitar los precipitados. En pacientes que requieren una perfusión continua con soluciones de Nutrición Parenteral Total (NPT) que contienen calcio, los profesionales sanitarios pueden considerar el uso de tratamientos antibacterianos alternativos que no conlleven un riesgo similar de precipitación. Si el uso de ceftriaxona se considera necesario en pacientes que requieren nutrición continua, las soluciones de NPT y ceftriaxona pueden administrarse simultáneamente, aunque por líneas diferentes de perfusión en sitios diferentes.

Alternativamente, la perfusión de solución NPT se puede interrumpir durante el período de perfusión de ceftriaxona, considerando la recomendación de limpiar las vías de perfusión entre las soluciones (ver secciones 4.3, 4.8, 5.2 y 6.2).

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de la ceftriaxona en neonatos, lactantes y niños para las dosis descritas en la sección de Posología y método de administración (ver sección 4.2). Los estudios han demostrado que la ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica.

La ceftriaxona está contraindicada en neonatos prematuros y a término con riesgo de desarrollar encefalopatía bilirrubinémica (ver sección 4.3).

Anemia hemolítica autoinmune

Se ha observado anemia hemolítica autoinmune en pacientes tratados con antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, como la ceftriaxona (ver sección 4.8). Se han notificado casos graves de anemia hemolítica, incluso con desenlace mortal, durante el tratamiento con ceftriaxona tanto en adultos como en niños.

Si un paciente desarrolla anemia durante el tratamiento con ceftriaxona, debe valorarse el diagnóstico de anemia asociada a las cefalosporinas y suspender la administración de la ceftriaxona hasta que se haya determinado la etiología.

Tratamiento prolongado

Durante el tratamiento prolongado se deberá realizar un hemograma completo a intervalos regulares.

Colitis/crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles

Se ha notificado colitis asociada a antibacterianos y colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, también con la ceftriaxona, de gravedad variable de leve a potencialmente mortal. Por tanto, es importante valorar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de ceftriaxona (ver sección 4.8). Debe valorarse interrumpir el tratamiento con ceftriaxona y administrar un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Se pueden producir superinfecciones con microorganismos no sensibles al igual que con otros agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal y hepática graves

En la insuficiencia renal y hepática graves, se recomienda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y la eficacia (ver sección 4.2).

Interferencia con pruebas serológicas

Puede interferir con el test de Coombs, ya que la ceftriaxona puede producir un falso positivo. La ceftriaxona también puede dar falsos positivos en los test para galactosemia (ver sección 4.8).

Asimismo, los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en orina pueden dar falsos positivos. Por esta razón, durante la terapia con ceftriaxona la determinación de glucosa en orina debe llevarse a cabo mediante métodos enzimáticos (ver sección 4.8).

La presencia de ceftriaxona puede reducir falsamente la glucemia en sangre determinada mediante algunos sistemas de control de la glucosa en sangre. Consulte las instrucciones de uso de cada sistema. En caso necesario se deben usar métodos de análisis alternativos.

Sodio

Cada gramo de Medaxone contiene 3,6 mmol (83 mg) de sodio. Esto se debe tener en cuenta en pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.

Espectro antibacteriano

La ceftriaxona presenta un espectro limitado de actividad antibacteriana y puede no ser adecuada como único agente para el tratamiento de algunos tipos de infecciones a no ser que se haya confirmado previamente el patógeno (ver sección 4.2). En las infecciones polimicrobianas, cuando los patógenos sospechosos incluyen organismos resistentes a la ceftriaxona, se debe valorar la administración de un antibiótico adicional.

Uso de lidocaína

Cuando se emplea una solución de lidocaína como disolvente, las soluciones de ceftriaxona solo deben administrarse mediante inyección intramuscular. Antes de su uso deben tenerse en cuenta las contraindicaciones de la lidocaína, las precauciones y la información pertinente que se detalla en el resumen de las características del producto de la lidocaína (ver sección 4.3). La solución de lidocaína nunca debe administrarse por vía intravenosa.

Litiasis biliar

Cuando se observen sombras en una ecografía, se debe valorar la posibilidad de que sean precipitados de ceftriaxona-calcio. Se han detectado sombras, que se han confundido con cálculos biliares, en ecografías de la vesícula y se han observado con mayor frecuencia con dosis de ceftriaxona de 1 g al día o más. Se debe tener especial precaución en la población pediátrica. Estos precipitados desaparecen cuando se suspende el

tratamiento con ceftriaxona. Ocasionalmente los precipitados de calcio y ceftriaxona se han asociado a síntomas. En los casos sintomáticos se recomienda un tratamiento conservador sin cirugía y el médico debe valorar si suspender el tratamiento con ceftriaxona en función de la valoración específica de beneficios y riesgos (ver sección 4.8).

Colestasis

Se han notificado casos de pancreatitis, posiblemente debidos a la obstrucción biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de colestasis y cálculos biliares, p. ej. tratamiento intensivo previo, enfermedad grave y nutrición parenteral total. No puede descartarse que la ceftriaxona sea un desencadenante o cofactor de la precipitación biliar.

Litiasis renal

Se han notificado casos de litiasis renal, que es reversible cuando se suspende el tratamiento con ceftriaxona (ver sección 4.8). En casos sintomáticos se debe realizar una ecografía. El médico debe analizar la conveniencia del uso en pacientes con antecedentes de litiasis renal o con hipercalcemia en función de la valoración específica de los beneficios y riesgos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben utilizar diluyentes que contengan calcio, (como la solución de Ringer o la solución de Hartmann), para reconstituir los viales de ceftriaxona ni para diluir más un vial reconstituido para la administración intravenosa porque puede formarse un precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio también puede producirse cuando la ceftriaxona se mezcla con soluciones que contienen calcio en el mismo catéter de administración intravenosa. La ceftriaxona no debe administrarse de forma simultánea con soluciones intravenosas que contengan calcio, por ejemplo, las perfusiones continuas que contienen calcio como las de nutrición parenteral a través de un punto de inyección en Y. Sin embargo, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse secuencialmente si los catéteres se enjuagan bien con un líquido compatible entre perfusiones, excepto en el caso de los neonatos. Los estudios *in vitro* en los que se utilizó plasma de adulto y de neonato de la sangre del cordón umbilical demostraron que los neonatos presentan mayor riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 y 6.2).

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede aumentar el efecto antagonista de la vitamina K y el riesgo de hemorragia. Se recomienda controlar con frecuencia la relación normalizada internacional (INR) y ajustar la posología del fármaco antagonista de la vitamina K en función de los resultados, tanto durante como después del tratamiento con ceftriaxona (ver sección 4.8).

Las pruebas sobre el posible aumento de la toxicidad renal de los aminoglucósidos cuando se usan con las cefalosporinas son contradictorias. En estos casos se debe respetar escrupulosamente el control recomendado del nivel de aminoglucósidos (y de la función renal) en la práctica clínica.

En un estudio *in vitro* se han observado efectos antagonistas con la combinación de cloranfenicol y ceftriaxona. Se desconoce la significación clínica de esta observación.

No existen datos sobre interacciones entre la ceftriaxona y los productos que contienen calcio de administración oral ni sobre interacciones entre la ceftriaxona intramuscular y los productos que contienen calcio (intravenosos u orales).

En los pacientes tratados con ceftriaxona, el test de Coombs puede dar un falso positivo.

La ceftriaxona, al igual que otros antibióticos, puede dar un falso positivo en lo test para galactosemia.

Asimismo, los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en orina pueden dar falsos positivos. Por esta razón, durante el tratamiento con ceftriaxona la determinación de glucosa en orina debe llevarse a cabo mediante métodos enzimáticos.

Hasta el presente no se ha observado ningún deterioro de la función renal al administrar en el mismo tratamiento amplias dosis de ceftriaxona y diuréticos potentes (p. ej. furosemida) a altas dosis.

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. La información sobre el uso de ceftriaxona en mujeres embarazadas es escasa. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal, perinatal y postnatal (ver sección 5.3). La ceftriaxona solo se debe administrar durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre si el beneficio supera el riesgo.

Lactancia

La ceftriaxona se excreta en la leche materna a concentraciones bajas, pero a las dosis terapéuticas de ceftriaxona, no es previsible que afecte a los lactantes alimentados con leche materna. No obstante, no puede excluirse el riesgo de diarrea y de infección fúngica de las membranas mucosas. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de sensibilización. Se debe decidir si abandonar la lactancia materna o suspender/abstenerse del tratamiento con ceftriaxona, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios sobre reproducción no han arrojado indicios de efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con ceftriaxona, pueden producirse efectos indeseables (como mareos), que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser precavidos a la hora de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia para la ceftriaxona son eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, exantema y elevación de las enzimas hepáticas.

Los datos para determinar la frecuencia de las RA de la ceftriaxona se han obtenido en ensayos clínicos.

- La frecuencia de los efectos adversos se describe utilizando la convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);
- Muy raras ($< 1/10.000$);
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuente	Poco frecuente	Rara	No conocida ^a
Infecciones e infestaciones		Infección micótica genital	Colitis pseudomembranosa ^b	Superinfección ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia Leucocitopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Trastornos de la coagulación		Anemia hemolítica ^b Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico				Choque anafiláctico Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Hipersensibilidad ^b Reacciones Jarisch-Herxheimer (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo		Convulsiones
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^b Heces blandas	Náuseas Vómitos		Pancreatitis ^b Estomatitis Glositis
Trastornos hepato biliares	Elevación de las enzimas hepáticas			Precipitación de cálculos biliares ^b Encefalopatía bilirrubínica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Prurito	Urticaria	Síndrome de Stevens Johnson ^b Necrólisis epidérmica tóxica ^b Eritema multiforme Pustulosis exantematosa generalizada aguda Síndrome de

Clasificación de órganos del sistema	Frecuente	Poco frecuente	Rara	No conocida ^a
				reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios			Hematuria Glucosuria	Oliguria Precipitación renal (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Flebitis Dolor en el punto de inyección Fiebre	Edema Escalofríos	
Exploraciones complementarias		Elevación de la creatinina en sangre		Falso positivo en lo test de Coombs ^b Falso positivo en lo test de galactosemia ^b Falso positivo con métodos no enzimáticos de determinación de la glucosa ^b

^aBasado en informes postcomercialización. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria y la población es de tamaño indeterminado, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por eso se clasifica como no conocida.

^bVer sección 4.4

Descripción de algunas reacciones adversas

Infecciones e infestaciones

Los casos de diarrea con el uso de ceftriaxona pueden estar asociados a *Clostridium difficile*. Se debe instaurar un tratamiento adecuado con líquidos y electrolitos (ver sección 4.4).

Precipitación de sales de ceftriaxona-calcio

Ocasionalmente se han notificado reacciones adversas graves y en algunos casos mortales en neonatos pretérmino y a término (de menos de 28 días) tratados con ceftriaxona y calcio intravenosos. *Post-mortem* se ha observado precipitación de sales de ceftriaxona-calcio en el pulmón y el riñón. El alto riesgo de precipitación en neonatos se debe a su bajo volumen de sangre y a que la semivida de la ceftriaxona es mayor que en los adultos (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Se han notificado casos de precipitación de ceftriaxona en las vías urinarias, principalmente en niños tratados con dosis altas (p. ej. ≥ 80 mg/kg/día o con una dosis total superior a 10 gramos) y que presentan otros factores de riesgo (como deshidratación o encamamiento). El riesgo de formación de precipitados es

mayor entre los pacientes inmovilizados o deshidratados. Este acontecimiento puede ser asintomático o sintomático y puede provocar obstrucción de los uréteres e insuficiencia renal aguda, pero normalmente se resuelve al suspender la administración de ceftriaxona (ver sección 4.4).

Se ha observado precipitación de sales de ceftriaxona y calcio en la vesícula, principalmente en pacientes tratados con dosis superiores a la habitual recomendada.

En los niños los estudios prospectivos han demostrado distintas incidencias de precipitación con la aplicación intravenosa - por encima del 30 % en algunos estudios. La incidencia parece ser menor cuando la perfusión es lenta (20 - 30 minutos). Este efecto normalmente es asintomático, pero ocasionalmente la precipitación va acompañada de sintomatología clínica como dolor, náuseas y vómitos. En estos casos se recomienda tratamiento sintomático.

La precipitación habitualmente se resuelve al suspender la administración de ceftriaxona (ver sección 4.4).

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir síntomas de náuseas, vómitos y diarrea. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no reducen la concentración de ceftriaxona. No existe ningún antídoto específico. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Otros antibacterianos betalactámicos, Cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD04.

Mecanismo de acción

La ceftriaxona inhibe la síntesis de la pared celular cuando se une a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). Esto interrumpe la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicanos) y provoca la lisis de las células bacterianas y su muerte.

Resistencia

La resistencia bacteriana a la ceftriaxona puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos:

- Hidrólisis mediante betalactamasas, entre las que se incluyen la betalactamasa de espectro ampliado (BLEA), las carbapenemasas y las de tipo AmpC que pueden ser inducidas o estar desreprimidas de forma estable en ciertas especies bacterianas gramnegativas.
- Descenso de la afinidad de las proteínas de fijación de penicilina por la ceftriaxona.
- Impermeabilidad de la membrana externa en los microorganismos gramnegativos.
- Bombas de eflujo bacteriano.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración inhibidora mínima (CIM) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

Patógeno	Ensayo de dilución (CIM, mg/l)
----------	--------------------------------

	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	>2
<i>Staphylococcus</i> spp.	^a	^a
<i>Streptococcus</i> spp. (grupos A, B, C y G)	^b	^b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5 ^c	>2
Estreptococos del grupo viridans	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12 ^c	>0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,12	>0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,12 ^c	>0,12
No relacionado con la especie	≤1 ^d	>2

^aSensibilidad inferida por la sensibilidad a la cefoxitina.

^bSensibilidad inferida por la sensibilidad a la penicilina.

^cLas cepas con una CIM de ceftriaxona superior al punto de ruptura de la sensibilidad son raras y, si se encuentran, deberían volver a analizarse. En caso de confirmarse, deben enviarse a un laboratorio de referencia.

^dLos puntos de ruptura se refieren a una dosis intravenosa diaria de 1 g x 1 y a una dosis alta de al menos 2 g x 1.

Eficacia clínica contra microorganismos patógenos específicos

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es recomendable disponer de información local sobre la resistencia, en particular cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, deberá solicitarse asesoramiento experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad de ceftriaxona en al menos algunos tipos de infecciones sea dudosa.

<u>Especies frecuentemente sensibles</u>
<u>Aerobios gram positivos</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina) [£]
<i>Staphylococci</i> coagulasa-negativo (sensible a la meticilina) [£]
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Estreptococos del grupo viridans
<u>Aerobios gram negativos</u>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoea</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia</i> spp
<i>Treponema pallidum</i>
<u>Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema</u>
<u>Aerobios gram positivos</u>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Aerobios gram negativos

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[%]

Klebsiella pneumoniae[%]

Klebsiella oxytoca[%]

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Aerobios

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Clostridium perfringens

Microorganismos inherentemente resistentes

Aerobios gram positivos

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Aerobios gram negativos

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 son resistentes a la ceftriaxona.

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

[%]Las cepas que producen ESBL siempre son resistentes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administración intramuscular

Tras la inyección intramuscular, el nivel máximo medio de ceftriaxona en plasma es aproximadamente la mitad del observado tras la administración intravenosa de una dosis equivalente. La concentración

plasmática máxima tras una única dosis intramuscular de 1 g es de aproximadamente 81 mg/l y se alcanza 2-3 horas después de la administración.

El área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo después de la administración intramuscular es equivalente a la obtenida tras la administración intravenosa de una dosis equivalente.

Administración intravenosa

Después de la administración intravenosa en bolo de 500 mg y 1 g de ceftriaxona, el nivel máximo medio de ceftriaxona en plasma es de aproximadamente 120 y 200 mg/l respectivamente. Tras la perfusión intravenosa de 500 mg, 1 g y 2 g de ceftriaxona, el nivel máximo medio de ceftriaxona en plasma es de aproximadamente 80, 150 y 250 mg/l respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la ceftriaxona es de 7-12 l. Se encuentran concentraciones muy por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias de los patógenos más importantes en tejidos como pulmón, corazón, vías biliares/hígado, amígdalas, oído medio, mucosa nasal, hueso y en el líquido cefalorraquídeo, pleural, prostático y sinovial. Se observa un aumento del 8-15 % de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) media con la administración repetida; en la mayoría de los casos el estado estacionario se alcanza a las 48-72 horas dependiendo de la vía de administración.

Penetración en tejidos concretos

La ceftriaxona penetra en las meninges. La penetración aumenta cuando las meninges están inflamadas. La concentración máxima media de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana es de hasta el 25 % del nivel plasmático frente al 2 % del nivel plasmático de los pacientes con meninges no inflamadas. Las concentraciones máximas de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo se alcanzan aproximadamente 4-6 horas después de la inyección intravenosa. La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna en concentraciones bajas (ver sección 4.6).

Unión a proteínas

La ceftriaxona se une de forma reversible a la albúmina. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 95 % a concentraciones plasmáticas inferiores a 100 mg/l. La unión es saturable y la porción unida desciende al aumentar la concentración (hasta el 85 % a una concentración plasmática de 300 mg/l).

Biotransformación

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

Eliminación

La eliminación plasmática de la ceftriaxona total (unida y no unida) es de 10-22 ml/min. La eliminación renal es de 5-12 ml/min. El 50-60 % de la ceftriaxona se excreta inalterada en la orina, principalmente por filtración glomerular, mientras que el 40-50 % se excreta inalterada en la bilis. La semivida de eliminación de la ceftriaxona total en adultos es de aproximadamente 8 horas.

Pacientes con disfunción renal o hepática

La farmacocinética de la ceftriaxona apenas sufre cambios en caso de disfunción renal o hepática, solo aumenta levemente la semivida (menos del doble), incluso en pacientes con disfunción renal grave.

El aumento relativamente moderado de la semivida en la disfunción renal se explica por un aumento compensatorio de la eliminación no renal, que se produce por una menor unión a las proteínas y el correspondiente aumento de la eliminación no renal de la ceftriaxona total.

En pacientes con disfunción hepática, la semivida de eliminación de la ceftriaxona no aumenta, debido al aumento compensatorio de la eliminación renal. Esto se debe también a un aumento de la fracción plasmática libre de ceftriaxona que contribuye al paradójico aumento observado de la eliminación total del fármaco, con un aumento del volumen de distribución similar al de la eliminación total.

Pacientes ancianos

En las personas ancianas de más de 75 años, la semivida de eliminación media habitualmente es dos o tres veces mayor que entre los adultos jóvenes.

Población pediátrica

La semivida de la ceftriaxona es mayor en los neonatos. Desde el nacimiento hasta los 14 días de edad, el nivel de la ceftriaxona libre puede aumentar más debido a factores como la menor filtración glomerular y la alteración de la unión a las proteínas. Durante la niñez, la semivida es menor que en los neonatos o los adultos.

La eliminación plasmática y el volumen de distribución de la ceftriaxona total son mayores en los neonatos, los lactantes y los niños que en los adultos.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la ceftriaxona es no lineal y todos los parámetros farmacocinéticos básicos, excepto la semivida de eliminación, son dependientes de la dosis basándose en la concentración total de fármaco y aumentan de forma menos que proporcional a la dosis. La no linealidad se debe a la saturación de la unión a las proteínas plasmáticas y, por tanto, se observa con la ceftriaxona plasmática total, pero no con la ceftriaxona libre (no unida).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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 inhibitoria mínima (CIM) de ceftriaxona para cada una de las especies diana (es decir % de $t > CIM$).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Existen pruebas de estudios en animales de que las dosis altas de sales de ceftriaxona-calcio han provocado la formación de agregados y precipitados en la vesícula de perros y monos, de carácter reversible. Los estudios en animales no mostraron indicios de toxicidad para la reproducción ni de genotoxicidad. No se realizaron estudios sobre la carcinogenicidad de la ceftriaxona.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguna.

6.2. Incompatibilidades

Basándose en las publicaciones bibliográficas, la ceftriaxona no es compatible con la amsacrina, la vancomicina, el fluconazol, los aminoglucósidos y el labetalol.

Las soluciones que contienen ceftriaxona no deben mezclarse ni añadirse a otros agentes excepto los mencionados en la sección 6.6. En concreto, no deben utilizarse diluyentes que contengan calcio, (como la solución de Ringer o la solución de Hartmann), para reconstituir los viales de ceftriaxona ni para diluir más un vial reconstituido para la administración intravenosa porque puede formarse un precipitado. La ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse de forma simultánea con soluciones que contengan calcio, como la nutrición parenteral total (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 4.8).

6.3. Periodo de validez

3 años.

La solución reconstituida preferentemente se debe utilizar de forma inmediata. Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso durante 6 horas a 25°C y 24 horas a 2°C - 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a 2°C - 8°C, a no ser que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación. Mantener el vial en la caja externa 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

Medaxone 1 g se suministra en viales de vidrio transparente de tipo I con una capacidad nominal de 10 ml, precintados con un tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio, en una caja con prospecto. Se presenta en cajas de 1, 10, 25, 50 o 100 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de soluciones para inyección y perfusión

Se recomienda utilizar soluciones preparadas recientemente que mantienen la potencia durante al menos 6 horas a 25 °C o 24 horas a 2-8 °C.

Inyección intramuscular:

Tamaño del vial	Diluyente a añadir	Volumen disponible aprox.	Volumen de desplazamiento aprox.
1 g	3,5 ml	4,05 ml	0,55 ml

La ceftriaxona no debe mezclarse en la misma jeringa con ningún fármaco excepto una solución de lidocaína al 1 % (solo para inyección intramuscular profunda).

Las soluciones en lidocaína no deben administrarse por vía intravenosa.

Las dosis de más de 1 g deben fraccionarse e inyectarse en más de un sitio.

Inyección intravenosa:

Tamaño del vial	Diluyente a añadir	Volumen disponible aprox.	Volumen de desplazamiento
-----------------	--------------------	---------------------------	---------------------------

			aprox.
1 g	10 ml	10,5 ml	0,5 ml

Para la inyección IV, se disuelve 1 g de Medaxone en 10 ml de agua para preparaciones inyectables. La inyección debe administrarse durante 5 minutos, directamente en vena o a través de un catéter para perfusión intravenosa.

La ceftriaxona es compatible con distintos líquidos de perfusión intravenosa de uso habitual, como la dextrosa para inyección BP al 5 % o 10 %, cloruro sódico para inyección BP, cloruro sódico (0,45 %) y perfusiones de dextrosa para inyección (2,5 %) BP, dextrano al 6 % en dextrosa para inyección BP al 5 % e hidroxietilalmidón al 6 %.

Concentraciones para la inyección intravenosa: 100 mg/ml

Concentraciones para la perfusión intravenosa: 50 mg/ml

(Consulte la sección 4.2 para más información.)

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019