



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CEFTRIAXONA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR (IM), INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos betalactámicos. Cefalosporinas de tercera generación.

Código ATC: J01DD04.

3.1. Farmacodinamia

La ceftriaxona es un antibiótico betalactámico del grupo de las cefalosporinas (de 3ra. generación), con actividad bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicano de la pared celular bacteriana al unirse e inactivar a las enzimas (proteínas fijadoras de penicilina) implicadas en el proceso. Dicha acción genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que provoca la muerte del patógeno mediada por autolisinas endógenas.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) como:

Gram (+): *Bacteroides fragilis*; *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas productoras de penicilinas), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus viridans*.

Gram(-): *Acinetobacter calcoaceticus*, *Clostridium* spp (excepto *C. difficile*), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas resistentes a ampicilina y cepas productoras de beta-lactamasa), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasa), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinas), *Neisseria meningitidis*, *Peptostreptococcus* spp, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración IM la ceftriaxona se absorbe completamente (100%) a la circulación sistémica generando concentraciones séricas pico en 2 - 3 horas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Distribución.

Se une a proteínas plasmáticas en un 93 - 96% (con dosis elevadas disminuye a 85%) y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd: 7-12 L). Penetra las meninges inflamadas alcanzando niveles en líquido cefalorraquídeo varias veces superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas necesarias para la mayoría de los gérmenes causantes de meningitis. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en cantidades pequeñas en la leche materna.

Biotransformación

Ceftriaxona no es metabolizada. La microbiota intestinal la transforma en metabolitos inactivos.

Eliminación

Se excreta en la orina, mediante filtración glomerular, en un 50 - 60% y el resto por las heces, inalterada, junto a una pequeña proporción de productos inactivos generados por metabolismo intestinal.

Su vida media de eliminación terminal en adultos oscila entre 5,4 y 10,9 horas. En neonatos (1 - 4 días) puede llegar a 16 horas. En pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal o hepática las variaciones son de escasa magnitud y carentes de importancia clínica.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existen estudios del potencial carcinogénico de la ceftriaxona. Las pruebas de mutagenicidad realizadas (prueba de Ames, ensayo de anomalías cromosómicas en linfocitos humanos y ensayo de micronúcleos de ratón) mostraron resultados negativos. En los estudios de reproducción no hubo evidencias de teratogénesis, fetotoxicidad ni efectos adversos sobre la fertilidad en ratas y ratones expuestos a dosis de ceftriaxona hasta 20 veces superiores a las usadas en humanos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a la ceftriaxona.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

1 - 2 g/día IV o IM en una sola dosis o dividido en 2 dosis iguales (una cada 12 horas). En infecciones severas pueden ser necesarios hasta 4 g/día.

Niños y adolescentes

Recién nacidos (hasta 14 días de edad): 20 a 50 mg/kg de peso en una sola dosis.

Recién nacidos (desde 15 días de edad) a niños menores de 12 años: 20 - 80 mg/kg/día IV o IM en una sola dosis o dividido en 2 dosis iguales (una cada 12 horas).

En infecciones severas pueden ser necesarios hasta 2 g/día.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Niños mayores de 12 años (o >50 kg): 1 - 2 g/día IV o IM en una sola dosis o dividido en 2 dosis iguales (una cada 12 horas). En infecciones severas pueden ser necesarios hasta 4 g/día.

La duración del tratamiento dependerá del tipo y severidad de la infección y debe mantenerse por el tiempo que sea necesario hasta obtener remisión clínica completa o evidencia de erradicación microbiológica.

5.2. Dosis máxima

Adultos y niños mayores de 12 años: 4 g/día. Recién nacidos (hasta 14 días de edad): 50 mg/kg/día. Recién nacidos (a partir de 15 días de edad) a niños menores de 12 años): 2 g/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática concomitante la dosis diaria máxima no debe superar los 2 g.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal y hepática concomitante.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración intramuscular: Reconstituir el contenido de la ampolla de 1 g de ceftriaxona con 2,5 – 3,5 mL de agua estéril para inyección (concentración final no mayor de 350 mg/mL) y administrar mediante inyección profunda en un músculo grande.

Administración intravenosa: Reconstituir el contenido de la ampolla de 1 g de ceftriaxona con agua estéril para inyección hasta un volumen final aproximado de 10 mL (concentración final: 100 mg/mL). Diluir luego con agua estéril para inyección, cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible hasta una concentración final de 10 - 40 mg/mL y administrar mediante infusión IV en un período de 15 - 30 minutos en adultos o 10 - 30 minutos en neonatos.

En ambos casos (IM e IV), tras reconstituir y diluir de la forma indicada la estabilidad de la solución final resultante será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

No deben usarse como vehículos para la dilución soluciones que contienen calcio (como la solución de Ringer o la solución de Hartman) debido a que se han descrito fatalidades por precipitación de complejos de ceftriaxona-calcio a nivel renal y pulmonar en neonatos y prematuros. La ceftriaxona tampoco debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con soluciones o productos que contengan calcio





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

(incluidas las soluciones para nutrición parenteral total) aunque sea por líneas de infusión separadas o en sitios de infusión diferentes.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Raras: Vulvovaginitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Anemia (incluyendo anemia hemolítica), leucocitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia

Muy raras: Trastornos de la coagulación, agranulocitosis (sobre todo tras 10 días de tratamiento o tras dosis elevadas).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones anafilácticas o anafilactoides, urticaria

Frecuencia no conocida: Reacciones Jarisch-Herxheimer.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Cefalea, mareo, encefalopatía.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, náuseas, estomatitis, glositis

Muy raras: Colitis pseudomembranosa, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Precipitación sintomática de ceftriaxona cálcica en la vesícula biliar, aumento de los enzimas hepáticos

Frecuencia no conocida: Hepatitis*, hepatitis colestásica*.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Exantema, dermatitis alérgica, rash, edema, eritema multiforme

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell.

Frecuencia no conocida: Síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Oliguria, aumento de la creatinina sérica

Muy Raras: Precipitación renal de ceftriaxona sódica en pacientes pediátricos, hematuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Fiebre, escalofríos.

*Normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento con ceftriaxona.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de cefalosporinas y medicamentos potencialmente nefrotóxicos (como aminoglicósidos, colistina, polimixina B y vancomicina) o diuréticos de asa (como la furosemida) podría incrementar el riesgo de lesión renal.

El probenecid en dosis elevadas (1 - 2 g/día) puede bloquear parcialmente la secreción biliar de ceftriaxona y también desplazarla de su unión a proteínas plasmáticas, dando lugar a un incremento (30%) de su depuración y a una reducción (20%) de su vida media.

Se ha evidenciado que el cloranfenicol antagoniza *in vitro* la actividad bactericida de las cefalosporinas.

Se han descrito fatalidades en neonatos y prematuros por precipitación de ceftriaxona-calcio a nivel renal y pulmonar debida a la administración IV conjunta de ceftriaxona y soluciones que contienen calcio.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La ceftriaxona podría generar resultados falsos positivos en la prueba de Coombs, al igual que en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usan métodos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

basados en la reducción de las sales de cobre (solución de Benedict o de Fehling y tabletas Clinitest®). La interferencia no ocurre con los métodos analíticos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa (Clinistix®).

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de cefalosporinas en general se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de anafilaxia. Por ello, y dado que se ha documentado hipersensibilidad cruzada entre antibióticos betalactámicos con una incidencia cercana al 10%, antes de iniciar un tratamiento con ceftriaxona se debe investigar cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, a la penicilina y sus derivados o a otros betalactámicos; y, en caso positivo, evitar su empleo. Si durante la terapia se presentan signos y/o síntomas de hipersensibilidad, se debe suspender de inmediato la medicación.

El uso prolongado puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que con el uso de antibióticos en general se han reportado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile*, se debe considerar dicha posibilidad con la ceftriaxona ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo.

En pacientes que reciben ceftriaxona se han observado en raras ocasiones imágenes ecosonográficas de la vesícula biliar sugestivas de sedimentos. El análisis ha revelado que se trata de precipitados de ceftriaxona-calcio. Como por lo general la condición es asintomática y desaparece al finalizar el tratamiento, se aconseja precaución y observación del paciente. Sin embargo, en caso de que dichas imágenes se acompañen con síntomas que hagan sospechar la posibilidad de una enfermedad biliar, se deberá considerar la suspensión del tratamiento. Se recomienda tratamiento conservador, no quirúrgico.

Algunas cefalosporinas, incluida la ceftriaxona, han sido asociadas con disminución de la actividad de protrombina. El riesgo de dicha reacción resulta particularmente elevado en pacientes con síntesis alterada de vitamina K o estados deficitarios (trastornos hepáticos crónicos o malnutrición) y en aquellos con trastornos de coagulación o terapia anticoagulante. Por ello, al usar ceftriaxona en tales circunstancias se recomienda vigilar periódicamente el tiempo de protrombina. En algunos pacientes podría ser necesaria la administración de vitamina K.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Con el uso de ceftriaxona se han reportado casos graves de anemia hemolítica, incluyendo fatalidades. Por ello, en caso de presentarse un cuadro de anemia durante el tratamiento se debe considerar la posibilidad de su asociación con el antibiótico y, en consecuencia, suspender la medicación hasta determinar la etiología de la condición.

Durante tratamientos prolongados se debe vigilar con frecuencia la función renal y el perfil hematológico de los pacientes.

Como la ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de su unión a proteínas séricas (albúmina), se debe evitar su empleo en recién nacidos (en especial prematuros) con hiperbilirrubinemia o con riesgo a desarrollar encefalopatía por hiperbilirrubinemia.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal y hepática concomitante, historia de alergia a medicamentos, historia de colitis, trastornos de coagulación o terapia anticoagulante y en pacientes de edad avanzada.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en ensayos experimentales con la ceftriaxona, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que el balance beneficio/riesgo, a criterio médico, sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que la ceftriaxona se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna y no se conoce la seguridad de su uso durante la lactancia, su empleo en ese período dependerá de la valoración del balance beneficio/riesgo.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, es posible que ceftriaxona pueda producir mareo. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de que tomen las previsiones pertinentes.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, a las cefalosporinas, las penicilinas y a otros antibióticos betalactámicos.

Uso concomitante de soluciones IV que contienen calcio (incluidas las soluciones para nutrición parenteral total).

Hiperbilirrubinemia neonatal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de intoxicación por sobredosis de ceftriaxona. Sin embargo, con base en lo observado con otras cefalosporinas, cabe considerar la posibilidad de convulsiones.

10.2. Tratamiento

El tratamiento debe dirigirse al control de la sintomatología y estabilización del paciente. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son inefectivas para remover el fármaco circulante.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

La vía intravenosa solo debe usarse cuando esté formalmente indicada, cuando la urgencia así lo requiera o cuando esté contraindicada otra vía de administración; preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión médica.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula, a otras cefalosporinas o a las penicilinas y sus derivados.

Uso concomitante de soluciones IV que contienen calcio (incluidas las soluciones para nutrición parenteral total).

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Julio de 2022

