

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Rocephin® (Ceftriaxona)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IV, IM.
<b>Fortaleza:</b>	1 g
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro y una ampolleta de vidrio incoloro con 3,5 mL de diluyente IM. Estuche por un bulbo de vidrio incoloro y una ampolleta de vidrio incoloro con 10 mL de diluyente IV.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	F. Hoffmann-La Roche S.A., Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	Roche Pharma (Schweiz) S.A., Suiza.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1851
<b>Fecha de Inscripción:</b>	9 de diciembre de 2002
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Ceftriaxona (eq. a 1,193 g de Ceftriaxona sódica 3,5 H <sub>2</sub> O)	1,0 g
Cada ampolleta de diluyente (IM) contiene:	
Clorhidrato de lidocaína (eq. a 10,65 mg de clorhidrato de lidocaína monohidratada)	10,0 mg
Agua para inyección	1,0 mL
Cada ampolleta de diluyente (IV) contiene:	
Agua para inyección	10,0 mL
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Infecciones por microorganismos sensibles a la ceftriaxona, por ejemplo:

Sepsis;

Meningitis;

Enfermedad de Lyme diseminada (fases precoz y tardía de la enfermedad);

Infecciones abdominales (peritonitis, infecciones biliares y gastrointestinales);

Infecciones de huesos, articulaciones, tejidos blandos, piel y heridas;

Infecciones en pacientes con los mecanismos de defensa menoscabados;  
Infecciones renales y urinarias;  
Infecciones respiratorias, en particular neumonías e infecciones otorrinolaringológicas;  
Infecciones genitales, la gonorrea inclusive.  
Además, profilaxis antiinfecciosa en el perioperatorio.

### **Contraindicaciones:**

#### Hipersensibilidad

Rocephin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la ceftriaxona, a cualquiera de sus excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la penicilina o a otros betalactámicos pueden tener mayor riesgo de hipersensibilidad a la ceftriaxona. (v. Advertencias y precauciones generales - Hipersensibilidad).

#### Lidocaína

Antes de la inyección i.m. de ceftriaxona, cuando se use una solución de lidocaína como disolvente, se debe descartar que existan contraindicaciones para usar la lidocaína (v. Posología y forma de administración). Véase el apartado de contraindicaciones de la ficha técnica de la lidocaína. Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína nunca deben administrarse por vía i.v.

#### Neonatos prematuros

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

#### Neonatos con hiperbilirrubinemia

Neonatos hiperbilirrubinémicos o prematuros no deben ser tratados con ceftriaxona. Estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión a la albúmina sérica, dando lugar a un riesgo de encefalopatía por bilirrubina en estos pacientes.

#### Neonatos y soluciones i.v. que contienen calcio

Rocephin está contraindicado en los neonatos ( $\leq 28$  días) si necesitan –o se supone que necesitarán– tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y, a causa del riesgo de precipitados de ceftriaxona cálcica (v. Posología y forma de administración y Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se ha notificado un pequeño número de casos de desenlace fatal en neonatos que habían recibido Rocephin y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía intravenosa de infusión para Rocephin y los líquidos con calcio y en algunos se observó un precipitado en el catéter de infusión intravenosa. Se ha descrito al menos un fallecimiento de un neonato al que se le habían administrado Rocephin y líquidos con calcio en sitios diferentes, por catéteres intravenosos diferentes. En este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en otros pacientes que no fueran neonatos (v. Experiencia tras la comercialización).

### **Precauciones:**

#### Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales (v. Poscomercialización). En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se suspenderá inmediatamente el tratamiento con

ceftriaxona y se adoptaran las medidas de urgencia pertinentes. Antes de comenzar el tratamiento, se debe determinar si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la ceftriaxona, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de betalactámico. Se debe actuar con cautela si se administra ceftriaxona a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros betalactámicos

#### Anemia hemolítica

Se ha observado anemia hemolítica de origen inmunitario en pacientes tratados con antibacterianos cefalosporínicos, Rocephin inclusive. Se han descrito casos graves de anemia hemolítica, fatales en algunos casos, durante el tratamiento tanto de adultos como de niños. Si un paciente desarrolla anemia durante el tratamiento con ceftriaxona, debe considerarse la posibilidad de anemia asociada a cefalosporinas y retirarse la ceftriaxona hasta que se haya determinado la causa.

#### Diarrea por *Clostridium difficile* (DCD)

Con casi todos los antibacterianos, Rocephin inclusive, se ha observado diarrea por *Clostridium difficile* (DCD) de intensidad entre diarrea leve y colitis fatal. El tratamiento con antibacterianos altera la flora fisiológica del colon y da lugar al sobrecrecimiento de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DCD. Las cepas de *C. difficile* con sobreproducción de toxinas incrementan la morbimortalidad, toda vez que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y hacer necesaria una colectomía. La posibilidad de DCD debe considerarse en todos los pacientes con diarrea tras un tratamiento antibiótico. Debe realizarse una anamnesis detallada, pues se ha descrito DCD después de transcurridos dos meses desde la administración de antibacterianos.

Si se sospecha o confirma DCD, puede ser necesario suspender el tratamiento antibiótico en marcha no dirigido contra *C. difficile*. Se procederá a una administración adecuada de fluidos, electrolitos y suplementos proteínicos, un tratamiento antibiótico de *C. difficile* y una evaluación quirúrgica de acuerdo con la situación clínica.

#### Sobreinfección

Pueden producirse sobreinfecciones por microorganismos resistentes, como con cualquier otro antibacteriano.

#### Precipitados de ceftriaxona cálcica

En ecografías de la vesícula biliar se han observado precipitados de ceftriaxona cálcica en pacientes tratados con ceftriaxona, especialmente al administrar dosis  $\geq 1$  g por día. Los pacientes pediátricos son quienes tienen mayor probabilidad de presentar tales precipitados. Los precipitados desaparecen tras suspender el tratamiento con ceftriaxona y en raras ocasiones causan síntomas. En los casos sintomáticos, se recomienda un tratamiento conservador no quirúrgico; el médico debe considerar la suspensión del tratamiento con ceftriaxona basándose en la evaluación de los beneficios y los riesgos en cada paciente.

En los informes científicos disponibles no se describe ningún caso de precipitación intravascular en los pacientes –con la excepción de neonatos– tratados con ceftriaxona y soluciones u otros productos que contenían calcio. No obstante, en ningún paciente debe mezclarse o administrarse la ceftriaxona con soluciones que contengan calcio, ni siquiera por catéteres de infusión diferentes (v. Contraindicaciones para más información sobre los neonatos, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Experiencia tras la comercialización).

#### Pancreatitis

En raras ocasiones se han descrito casos de pancreatitis, posiblemente debida a obstrucción biliar, en pacientes tratados con Rocephin. La mayoría de ellos presentaban

factores de riesgo de estasis biliar y sedimentos biliares, por ejemplo tratamiento importante anterior, grave enfermedad o nutrición parenteral total. No cabe excluir, sin embargo, que la ceftriaxona haya intervenido en la precipitación biliar como factor desencadenante o como cofactor.

#### Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Rocephin en neonatos, lactantes y niños está comprobada con las dosis indicadas en el apartado 2.2 Posología y forma de administración. En diversos estudios se ha observado que la ceftriaxona –como otras cefalosporinas– puede desplazar la bilirrubina de la unión a la albúmina sérica.

Rocephin no debe utilizarse en neonatos, sobre todo prematuros, que corran riesgo de encefalopatía por bilirrubina (v. Contraindicaciones).

#### Control del hemograma

En los tratamientos prolongados conviene controlar periódicamente el hemograma completo.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver Precauciones.

#### **Efectos indeseables:**

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

Los datos para determinar la frecuencia de reacciones adversas de la ceftriaxona se obtuvieron de ensayos clínicos.

La frecuencia se clasifica según las siguientes categorías:

Muy frecuente:  $\geq 1/10$

Frecuente:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuente:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Rara:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

#### **Tabla 1      Lista tabulada de reacciones adversas**

<b>Clase de órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
Infecciones e infestaciones		Micosis genital	Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Coagulopatía	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Heces blandas	Náuseas Vómitos	
Trastornos hepatobiliares	Enzimas hepáticas elevadas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Prurito	Urticaria
Trastornos renales y urinarios			Hematuria Glucosuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Flebitis Dolor en el lugar de la inyección Pirexia	Edema Escalofríos
Exploraciones complementarias		Creatinina en sangre elevada	

#### Experiencia tras la comercialización

Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso de Rocephin desde la comercialización. Dado que estos eventos notificados proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

#### Efectos secundarios sistémicos

Molestias digestivas: Pancreatitis, estomatitis, glositis.

Alteraciones hematológicas: Se han descrito casos aislados de agranulocitosis ( $< 500/\text{mm}^3$ ), la mayoría de ellos después de 10 días de tratamiento y tras la administración de dosis totales de 20 g o superiores.

Reacciones cutáneas: Pustulosis exantematosa generalizada aguda y casos aislados de reacciones adversas cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica).

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones.

Infecciones e infestaciones: Sobreinfección.

Otros efectos secundarios observados en raras ocasiones: Precipitación sintomática de sales cálcicas de ceftriaxona en la vesícula biliar, kernícterus, oliguria, y reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Interacción con el calcio

Se han realizado dos estudios *in vitro* –uno con plasma de adultos y el otro con plasma de neonatos procedente de sangre del cordón umbilical– para evaluar el potencial de interacción entre la ceftriaxona y el calcio. Se utilizaron concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (superiores a las alcanzadas *in vivo* tras la administración de 2 g de ceftriaxona en infusión de 30 min) en combinación con concentraciones de calcio de hasta 12 mM (48 mg/dl). La recuperación de ceftriaxona del plasma disminuía con concentraciones de calcio de 6 mM (24 mg/dl) o mayores en plasma de adultos o 4 mM (16 mg/dl) o mayores en plasma de neonatos. Estos resultados pueden reflejar la formación de precipitados de ceftriaxona cálcica.

Se ha notificado un pequeño número de casos de desenlace fatal en neonatos que habían recibido Rocephin y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía intravenosa de infusión para Rocephin y los líquidos con calcio y en algunos se observó un precipitado en el catéter de infusión intravenosa. Se ha descrito al menos un fallecimiento de un neonato al que se le habían administrado Rocephin y líquidos con calcio en sitios diferentes, por catéteres intravenosos diferentes. En este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares otros pacientes que no fueran neonatos (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Se han comunicado casos de precipitación de la ceftriaxona en las vías urinarias, la mayoría en niños tratados con dosis altas (por ejemplo:  $\geq 80$  mg/kg/día o una dosis total superior a 10 g y que tenían otros factores de riesgo (por ejemplo: deshidratación, encamamiento.). Este evento puede ser asintomático o sintomático y puede provocar obstrucción uretral e insuficiencia renal aguda posrenal, aunque suele revertir tras la retirada de Rocephin.

Efectos secundarios locales

En raras ocasiones pueden producirse reacciones flebíticas tras la administración i.v. La inyección lenta (2-4 minutos) minimiza esta reacción.

### **Posología y modo de administración:**

Dosis habitual

Adultos y niños mayores de 12 años

La dosis habitual es de 1-2 g de Rocephin *una vez al día* (cada 24 horas). En los casos graves o en infecciones por microorganismos moderadamente sensibles, la dosis puede aumentarse a 4 g una vez al día.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía según la evolución de la enfermedad. Como las antibioticoterapias en general, la administración de Rocephin debe mantenerse durante un mínimo de 48-72 horas después de que el paciente quede afebril o esté demostrada la erradicación bacteriana.

Politerapia

En condiciones experimentales se ha demostrado un efecto sinérgico entre Rocephin y los aminoglucósidos frente a numerosas bacterias gramnegativas. Aunque no siempre se obtiene una mayor actividad con estas combinaciones, debe considerarse su idoneidad en

las infecciones graves o potencialmente letales por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad química entre Rocephin y los aminoglicósidos, deben administrarse por separado, en las dosis recomendadas.

También se ha observado incompatibilidad química con la administración por vía i.v. de ampicilina, vancomicina y fluconazol.

#### Forma de administración

En general, las soluciones deben utilizarse inmediatamente tras su preparación.

Las soluciones reconstituidas permanecen física y químicamente estables durante 6 horas a temperatura ambiente (o 24 horas en un refrigerador a 2-8°C). Su color oscila entre amarillo claro y ámbar, dependiendo de la concentración y el tiempo que permanezcan almacenadas. La coloración de las soluciones carece de importancia para la eficacia y la tolerabilidad del medicamento.

Inyección intramuscular. Para la inyección i.m., Rocephin se disuelve en una solución de clorhidrato de lidocaína al 1% (250 mg o 500 mg en 2 ml; 1 g en 3,5 ml) y se inyecta profundamente en un músculo relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en un mismo sitio.

La solución de lidocaína nunca debe administrarse por vía intravenosa. (v. 2.3 Contraindicaciones)

Inyección intravenosa. Para la inyección i.v., Rocephin se disuelve en agua estéril para inyectables (250 mg o 500 mg en 5 ml; 1 g en 10 ml). La inyección i.v. debe administrarse en 2-4 minutos.

Infusión intravenosa. La infusión debe tener una duración mínima de 30 minutos. Para la infusión i.v. se disuelven 2 g de Rocephin en 40 ml de una de las siguientes soluciones para infusión sin calcio: solución salina al 0,9%, solución salina al 0,45% + solución glucosada al 2,5%, solución glucosada al 5%, solución glucosada al 10%, dextrano al 6% en glucosa al 5%, hidroxietilalmidón al 6-10%, agua estéril para inyectables. Las soluciones de Rocephin no deben mezclarse –o administrarse en venoclisis en Y (piggyback) – con soluciones que contengan otros antimicrobianos o soluciones diluyentes que no figuren en la lista anterior, puesto que podrían ser incompatibles.

No deben utilizarse diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir los viales de Rocephin o para subdiluir un vial reconstituido de administración i.v., ya que podrían formarse precipitados. Precipitados de ceftriaxona cálcica también pueden formarse si se mezcla Rocephin en el mismo tubo intravenoso con soluciones que contengan calcio. Rocephin no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Rocephin puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si los catéteres de infusión se lavan a fondo entre las infusiones con un líquido compatible (v. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

No se ha descrito ninguna interacción entre la ceftriaxona y productos orales con calcio ni entre la ceftriaxona intramuscular y productos con calcio (i.v. u orales).

#### Pautas posológicas especiales

##### Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática no es necesario reducir la dosis, siempre y cuando la función renal no esté alterada.

##### Insuficiencia renal

En los pacientes con *insuficiencia renal* no es necesario reducir la dosis, siempre y cuando la función hepática no esté alterada. Solamente en pacientes con insuficiencia renal

preterminal (aclaramiento de la creatinina < 10 ml/min) no debe superar los 2 g la dosis diaria de Rocephin. La ceftriaxona no se elimina mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. En los *pacientes dializados* no es preciso administrar dosis suplementarias tras la diálisis.

Pacientes que padecen concomitantemente insuficiencia renal y hepática de carácter grave

En los pacientes que padezcan concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave, se recomienda hacer un seguimiento clínico estrecho de la seguridad y la eficacia.

#### Ancianos

No es necesario modificar las dosis recomendadas para los adultos, siempre y cuando no presenten concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave.

#### Niños

Neonatos, lactantes y niños de hasta 12 años

Se recomiendan las siguientes dosis en una administración única al día:

Neonatos (hasta 14 días de edad): 20-50 mg/kg una vez al día. La dosis diaria no debe sobrepasar los 50 mg/kg. Rocephin está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica) (v. 2.3 Contraindicaciones).

Rocephin está contraindicado en los neonatos ( $\leq 28$  días) si necesitan –o se supone que necesitarán– tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y, a causa del riesgo de precipitados de ceftriaxona cálcica (v. 2.3 Contraindicaciones).

Neonatos, lactantes y niños (de 15 días a 12 años): 20-80 mg/kg una vez al día.

En niños que pesen 50 kg o más debe utilizarse la dosis habitual para los adultos.

En los lactantes y niños  $\leq 12$  años, las dosis intravenosas de 50 mg/kg o superiores deben administrarse en infusión de 30 minutos como mínimo. En los neonatos, las dosis i.v. se administrarán durante 60 minutos para reducir el riesgo de encefalopatía bilirrubínica.

#### Meningitis

En las meningitis bacterianas en lactantes y niños, el tratamiento se inicia con 100 mg/kg/día (sin sobrepasar los 4 g) en una dosis única. Tan pronto como se identifique el microorganismo causal y se determine su sensibilidad, puede disminuirse la dosis como corresponda. Está demostrada la eficacia de los siguientes períodos de tratamiento:

*Neisseria meningitidis* 4 días

*Haemophilus influenzae* 6 días

*Streptococcus pneumoniae* 7 días

#### Enfermedad de Lyme

50 mg/kg hasta un máximo de 2 g en niños y adultos, en una dosis única diaria, durante 14 días.

Gonorrea (cepas productoras y no productoras de penicilinasa)

Una dosis única i.m. de 250 mg.

#### Profilaxis perioperatoria

Una dosis única de 1-2 g, según el riesgo de infección, 30-90 minutos antes de la intervención quirúrgica. En la cirugía colorrectal ha demostrado ser eficaz la administración de Rocephin, solo o asociado –en administración separada, v. Posología y forma de administración– a un derivado 5-nitroimidazólico, por ejemplo el ornidazol.



**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Hasta la fecha, no se ha descrito menoscabo de la función renal tras la administración simultánea de dosis elevadas de Rocephin y diuréticos potentes (por ejemplo: furosemda). Existen pruebas contradictorias respecto a la posibilidad de que aumente la toxicidad renal de los aminoglucósidos cuando se utilizan junto con cefalosporinas. En tales casos, se debe observar estrictamente la recomendación de vigilar la concentración de aminoglucósidos y la función renal en la práctica clínica. No se ha demostrado ningún efecto similar al del disulfiram con la ingestión de alcohol tras la administración de Rocephin.

La ceftriaxona no contiene el grupo N-metiltiotetrazólico, asociado con una posible intolerancia al etanol y los problemas de sangrado de algunas cefalosporinas. La probenecida no altera la eliminación de Rocephin.

En un estudio *in vitro* se han observado efectos antagónicos con la asociación de cloranfenicol y ceftriaxona.

No deben utilizarse diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir los viales de Rocephin o para subdiluir un vial reconstituido de administración i.v., ya que podrían formarse precipitados. Precipitados de ceftriaxona cálcica también pueden formarse si se mezcla Rocephin en el mismo tubo intravenoso con soluciones que contengan calcio. Rocephin no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Rocephin puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si los catéteres de infusión se lavan a fondo entre las infusiones con un líquido compatible. Estudios *in vitro* con plasma de adultos y neonatos procedente de sangre de cordón umbilical han demostrado que el riesgo de precipitados de ceftriaxona cálcica es mayor en los neonatos (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.3 Contraindicaciones).

El uso concomitante de ceftriaxona y antagonistas de la vitamina K puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se deben vigilar con frecuencia los parámetros de la coagulación, y se ajustará la dosis de anticoagulantes convenientemente, tanto durante el tratamiento con ceftriaxona como después del mismo (v. 2.6 Reacciones adversas). Uso en poblaciones especiales.

**Uso en Embarazo y lactancia:****Embarazo**

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. No se ha determinado la seguridad de Rocephin en el embarazo humano. En estudios de reproducción en animales no se han observado embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad ni reacciones adversas sobre la fecundidad (masculina o femenina) o el desarrollo perinatal y posnatal. En los primates tampoco se ha observado embriotoxicidad ni teratogenicidad.

**Lactancia**

La ceftriaxona se elimina en la leche materna en pequeñas concentraciones. Se aconseja extremar las precauciones cuando Rocephin se administre a madres lactantes.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Durante el tratamiento con Rocephin pueden producirse efectos adversos (por ejemplo: mareos) que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (v. 2.6 Reacciones adversas). Los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan o utilicen máquinas.

**Sobredosis:**

En caso de sobredosis, la concentración de ceftriaxona no puede reducirse por hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existe ningún antídoto específico. El tratamiento de una sobredosis debe ser sintomático.

### Propiedades farmacodinámicas:

ATC: J01DD04 Cefalosporinas de la tercera generación

La eficacia bactericida de la ceftriaxona se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. La ceftriaxona es activa *in vitro* frente a un amplio arco de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Es muy estable ante la mayor parte de las  $\beta$ -lactamasas (tanto penicilinasas como cefalosporinasas) de las bacterias grampositivas y gramnegativas. La ceftriaxona suele ser activa frente a los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas (v. 2.1 Indicaciones terapéuticas):

#### Aerobios grampositivos

*Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina), estafilococos coagulasa-negativos, *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -hemolítico, grupo A), *Streptococcus agalactiae* ( $\beta$ -hemolítico, grupo B), estreptococos  $\beta$ -hemolíticos (otros grupos), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Nota: Los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a las cefalosporinas, incluida la ceftriaxona. En general, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Listeria monocytogenes* son resistentes.

#### Aerobios gramnegativos

*Acinetobacter Iwoffi*, *Acinetobacter anitratus* (sobre todo *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, bacterias del tipo *Alcaligenes*, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (incluido *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter* spp. (otras especies)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (antiguamente *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella* spp.(otras especies), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas* spp.(otras especies)\*, *Providentia rettgeri*, *Providentia* spp. (otras especies), *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp. (no tifoideas), *Serratia marcescens*\*, *Serratia* spp. (otras especies)\*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* spp. (otras especies).

\* Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona debido fundamentalmente a la producción de una  $\beta$ -lactamasa codificada cromosómicamente.

\*\* Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona debido a la producción de una  $\beta$ -lactamasa de amplio espectro mediada por plásmidos.

Nota: Muchas de las cepas de los microorganismos antedichos, que son multirresistentes a otros antibióticos (por ejemplo: aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas clásicas y aminoglucósidos), son sensibles a la ceftriaxona. *Treponema pallidum* es sensible *in vitro* y en los estudios con animales. Las investigaciones clínicas indican que la sífilis primaria y secundaria responde bien al tratamiento con ceftriaxona. Con pocas excepciones, las cepas clínicas de *P. aeruginosa* son resistentes a la ceftriaxona.

#### Anaerobios

*Bacteroides* spp. (Sensibles a la bilis)\*, *Clostridium* spp. (Excepto el grupo de *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (Otras especies), *Gaffkia anaerobica* (antiguamente *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

\* Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona debido a la producción de  $\beta$ -lactamasa.

Nota: Muchas cepas de *Bacteroides* productores de  $\beta$ -lactamasas (sobre todo *B. fragilis*) son resistentes.

*Clostridium difficile* es resistente.

La sensibilidad a la ceftriaxona puede determinarse mediante la prueba de difusión en disco o pruebas de dilución en agar o en caldo, con técnicas estandarizadas de determinación de la sensibilidad como las recomendadas por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS). El NCCLS ha publicado los siguientes valores límite (puntos de corte) para la ceftriaxona:

	Sensible	Moderadamente Sensible	Resistente
--	----------	---------------------------	------------

#### Prueba de dilución

Concentración inhibidora

en mg/l	= 8	16-32	= 64
---------	-----	-------	------

#### Prueba de difusión

(disco con 30  $\mu$ g de ceftriaxona),

diámetro de la zona de inhibición en mm	= 21	20-14	= 13
---	------	-------	------

En todos los microorganismos debe ensayarse el disco con ceftriaxona, ya que las pruebas *in vitro* han demostrado su actividad frente a algunas cepas resistentes a discos con otras cefalosporinas.

En los laboratorios que no utilicen habitualmente las recomendaciones del NCCLS, pueden seguirse otras normas alternativas de valoración de la sensibilidad bien estandarizadas (por ejemplo: DIN, ICS, etc.).

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La ceftriaxona tiene una farmacocinética no lineal y, tomando como base la concentración total, todos los parámetros farmacocinéticos básicos, salvo la semivida de eliminación, dependen de la dosis y aumentan en una medida inferior a la proporcional a la dosis. La ausencia de linealidad se debe a la saturación de la unión a las proteínas plasmáticas, y por tanto se observa en lo que respecta a la concentración plasmática total de ceftriaxona, pero no a la ceftriaxona libre (no unida a proteínas).

#### **Absorción**

La concentración plasmática máxima tras una dosis única i.m. de 1,0 g es de unos 81 mg/l y se alcanza al cabo de 2-3 horas de la administración. Tras la administración i.m., el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas es equivalente a la obtenida tras la administración i.v. de una dosis equivalente, lo cual indica una biodisponibilidad del 100 % de la ceftriaxona administrada por vía i.m.

Después de la administración de una inyección i.v. rápida de ceftriaxona de 500 mg y 1 g, la media de la concentración plasmática máxima de la ceftriaxona es de unos 120 mg/l y 200 mg/l, respectivamente. Tras la administración en infusión i.v. de ceftriaxona en dosis de

500 mg, 1 g y 2 g, la concentración plasmática de ceftriaxona es de unos 80 mg/l, 150 mg/l y 250 mg/l, respectivamente. Después de la inyección i.m., la media de la concentración plasmática máxima de la ceftriaxona es aproximadamente la mitad de la observada cuando se administra por vía i.v. una dosis equivalente.

#### Distribución

El volumen de distribución de la ceftriaxona es de 7-12 l.

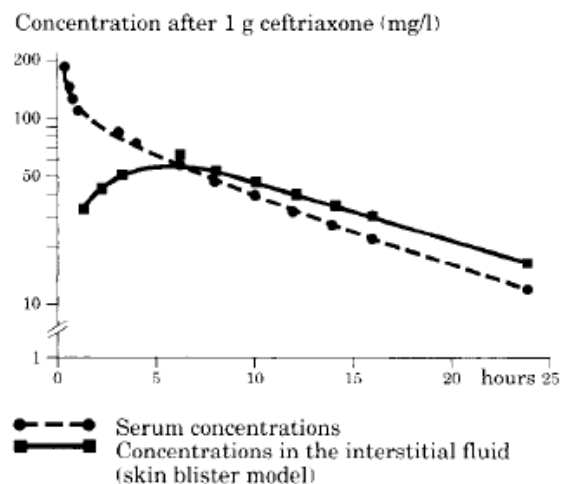
La ceftriaxona ha demostrado una excelente penetración en los tejidos y los líquidos corporales con dosis de 1-2 g. En más de 60 tejidos o líquidos corporales (por ejemplo: pulmón, corazón, hígado y vías biliares, amígdalas, oído medio y mucosa nasal, huesos, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, secreción prostática y líquido sinovial) se detectan durante más de 24 horas concentraciones muy superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los microorganismos patógenos.

Administrada por vía i.v., la ceftriaxona difunde rápidamente al líquido intersticial, donde alcanza concentraciones bactericidas frente a los microorganismos sensibles durante 24 horas (v. figura más abajo).

#### Unión a las proteínas

La ceftriaxona se une a la albúmina de forma reversible. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 95% cuando la concentración plasmática es <100 mg/l. La unión es saturable y la porción unida disminuye cuando aumenta la concentración hasta un 85 % si la concentración plasmática es de 300 mg/l.

#### Penetración en tejidos especiales



La ceftriaxona atraviesa las meninges inflamadas. La media de la concentración máxima de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en los pacientes con meningitis bacteriana es  $\leq 25\%$  de la concentración plasmática, en comparación con el 2% de la concentración plasmática en pacientes sin inflamación meníngea. La concentración máxima de ceftriaxona en el LCR se alcanza aproximadamente 4-6 horas después de la inyección i.v. La ceftriaxona atraviesa también la barrera placentaria y se excreta con la leche materna en pequeñas cantidades.

#### Metabolismo

La ceftriaxona no se metaboliza sistémicamente; únicamente la flora intestinal la convierte en metabolitos inactivos.

#### Eliminación

El aclaramiento plasmático total es de 10-22 ml/min, y el aclaramiento renal, de 5-12 ml/min.

La ceftriaxona se excreta inalterada en un 50-60 % con la orina y en un 40-50 % con la bilis. La semivida de eliminación es de unas 8 horas en los adultos.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal o hepática

En los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la farmacocinética de la ceftriaxona apenas cambia, y la semivida de eliminación aumenta sólo ligeramente (menos de 2 veces), incluso en pacientes con una grave afectación de la función renal.

El leve aumento de la semivida en la insuficiencia renal se explica por la elevación compensatoria del aclaramiento no renal, que da lugar a una disminución de la unión a las proteínas y al aumento correspondiente del aclaramiento no renal de la ceftriaxona total.

En pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación de la ceftriaxona no aumenta, debido a la elevación compensatoria del aclaramiento renal. Esto se debe también a que la fracción de ceftriaxona libre en plasma se eleva, lo que contribuye al aumento paradójico del aclaramiento total del fármaco observado, con un incremento del volumen de distribución paralelo al del aclaramiento total.

##### Ancianos

En los ancianos de más de 75 años, la semivida media de eliminación suele ser unas dos o tres veces mayor que en los adultos jóvenes.

##### Niños

La semivida de la ceftriaxona es prolongada en los neonatos. Desde el nacimiento hasta los 14 días de vida, las concentraciones de ceftriaxona pueden aumentar más por factores como la filtración glomerular reducida y la alteración de la unión a las proteínas. Durante la infancia, la semivida es menor que en los neonatos o los adultos.

El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución de la ceftriaxona total son mayores en los neonatos, lactantes y niños que en los adultos.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

##### Teratogenicidad

En estudios de reproducción en animales no se han observado embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad ni reacciones adversas sobre la fecundidad (masculina o femenina) o el desarrollo perinatal y posnatal. En los primates tampoco se ha observado embriotoxicidad ni teratogenicidad.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad, indicada con (EXP) en el envase.

##### Eliminación de jeringas/objetos cortopunzantes

En cuanto a la utilización y eliminación de jeringas y otros objetos médicos cortopunzantes, han de observarse estrictamente las siguientes medidas:

No reutilizar nunca agujas ni jeringas.

Depositar todas las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente para objetos cortopunzantes (recipiente imperforable desechable).

Mantener este recipiente fuera del alcance de los niños.

En la medida de lo posible, no eliminar los recipientes de objetos cortopunzantes usados con los desechos domésticos.

Eliminar los recipientes llenos conforme a la normativa local o las indicaciones del proveedor de servicios sanitarios.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto 2019.