

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ROCEPHIN® (Ceftriaxona)
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IV, IM e infusión IV.
Fortaleza:	1 mg
Presentación:	0
Titular del Registro Sanitario, país:	F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Basilea, Suiza. 1.F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Kaiseraugst, Suiza. Producto terminado.
Fabricante, país:	2.CENEXI S.A.S, Fountenay-Sous-Bois, Francia. Diluyente. 3.SIEGFRIED HAMELN GMBH, Hameln, Alemania. Diluyente.
Número de Registro Sanitario:	1851
Fecha de Inscripción:	9 de diciembre de 2002
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Ceftriaxona	1,0 g
(eq. a 1,193 g de Ceftriaxona sódica 3,5 H ₂ O)	
Cada ampolla de diluyente (IM) contiene:	
Clorhidrato de lidocaína	10,0 mg
(eq. a 10,65 mg de clorhidrato de lidocaína monohidratada)	
Agua para inyección	1,0 mL
Cada ampolla de diluyente (IV) contiene:	
Agua para inyección	10,0 mL
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.
Indicaciones terapéuticas:	
Rocephin está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños, incluidos neonatos a término (desde el nacimiento):	
Meningitis bacteriana	
Neumonía adquirida en la comunidad	
Neumonía nosocomial	
Otitis media aguda	
Infección intraabdominal	
Infección complicada del tracto urinario (incluyendo la pielonefritis)	

Infección ósea y articular

Infección complicada de la piel y tejidos blandos

Gonorrea

Sífilis

Endocarditis bacteriana

Rocephin se puede utilizar:

Tratamiento de agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos

Tratamiento de la borreliosis de Lyme diseminada (precoz [estadio II] y tardía [estadio III]) en adultos y niños, incluidos neonatos a partir de 15 días de edad.

Para la profilaxis pre-operatoria de infecciones del campo quirúrgico.

En el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre en los que se sospeche que su origen sea una infección bacteriana.

En el tratamiento de pacientes con bacteriemia que se presente en asociación con, o se sospecha que esté asociada con cualquiera de las infecciones señaladas anteriormente.

Rocephin se debe coadministrar con otros antibacterianos siempre que el posible espectro de bacterias causales no se halle dentro del espectro antibacteriano de Rocephin.

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

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. 2.4.1 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. 2.2 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 (≤ 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. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.5 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 otros pacientes que no fueran neonatos (v. 2.6.2 Experiencia tras la comercialización).

Precauciones:

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales (v. 2.6.2 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 graves 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 no graves a otros betalactámicos. Se han notificado reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell [necrólisis epidérmica tóxica]), sin embargo se desconoce la frecuencia de estos acontecimientos.

Extensión del tiempo de tromboplastina

Ceftriaxona puede prolongar el tiempo de tromboplastina. En caso de sospecha de deficiencia de vitamina K, se recomienda una verificación del tiempo de protrombina.

Anemia hemolítica mediada por mecanismos inmunitarios

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.

Colitis/Proliferación de microorganismos no sensibles

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

Interacciones con productos que contienen calcio:

En ecografías de la vesícula biliar se han observado precipitados de ceftriaxona cálcica en pacientes tratados con ceftriaxona, especialmente al administrar dosis ≥ 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.

Se han descrito casos de reacciones mortales con precipitación de ceftriaxona cálcica en los pulmones y riñones de prematuros y neonatos a término de menos de 1 mes de edad. Al menos uno de ellos había recibido ceftriaxona y calcio en momentos diferentes y por líneas intravenosas diferentes. 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. En estudios *in vitro* se ha demostrado que los neonatos corren un mayor riesgo de precipitación de ceftriaxona cálcica que otros grupos de edad.

No obstante, en ningún paciente –con independencia de la edad– debe mezclarse o administrarse, simultáneamente, la ceftriaxona con soluciones que contengan calcio, ni siquiera por catéteres de infusión diferentes o en diferentes sitios de perfusión (v. 2.3 Contraindicaciones para más información sobre los neonatos, 2.4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 2.6.2 Experiencia tras la comercialización).

Ahora bien, a pacientes mayores de 28 días se les puede administrar secuencialmente ceftriaxona y soluciones que contengan calcio, una después de otra, si se utilizan catéteres de perfusión en sitios diferentes o si se sustituyen los catéteres de infusión o se lavan a fondo después de cada uso con solución salina fisiológica para evitar una precipitación. En pacientes que requieran perfusión continua con soluciones para Nutrición Parenteral Total (NPT) que contengan calcio, los profesionales sanitarios pueden considerar la aplicación de tratamientos antibacterianos alternativos que no comporten un riesgo similar de precipitación. Si se estima necesario el uso de la ceftriaxona en pacientes que necesiten nutrición continua, las soluciones para NPT y la ceftriaxona se pueden administrar simultáneamente, pero por catéteres de perfusión diferentes y en sitios diferentes. Como alternativa, se puede interrumpir la perfusión de una solución para NPT durante la perfusión de la ceftriaxona y lavarse los catéteres de perfusión después de cada uso.

Estasis biliar

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.

Litiasis biliar

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

Litiasis renal

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

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 está contraindicado en neonatos prematuros y neonatos nacidos a término, que corran riesgo de encefalopatía por bilirrubina (v. 2.3 Contraindicaciones).

Tratamiento de larga duración

En los tratamientos prolongados conviene controlar periódicamente el hemograma completo.

Se ha reportado una pequeña prolongación del tiempo de protrombina.

Insuficiencia renal y hepática graves

En caso de insuficiencia renal y hepática graves, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de la seguridad y la eficacia.

Interferencia con pruebas serológicas

Se pueden producir interferencias con la prueba de Coombs, ya que Rocephin puede originar falsos positivos. Rocephin también puede inducir falsos positivos de la galactosemia. Los métodos no enzimáticos de determinación de la glucosa en orina pueden arrojar falsos positivos. La determinación de la glucosa en orina durante el tratamiento con Rocephin se debe hacer enzimáticamente.

Sodio

Rocephin 250 mg: Este medicamento contiene 1.1 mmol (25.5) mg de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Rocephin 500 mg: Este medicamento contiene 2.2 mmol (51.0) mg de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Rocephin 1 g IM e IV: Este medicamento contiene 4.4 mmol (102.0 mg) de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Espectro antibacteriano

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

Precauciones relacionadas con la lidocaína (contenida en el solvente para inyección)

Las siguientes situaciones aumentan el riesgo de eventos adversos serios de anestésicos locales como la lidocaína:

Pacientes de edad avanzada

Pacientes en mal estado general

Bloqueo AV (dado que los anestésicos locales pueden provocar a un retraso en la conducción).

Enfermedad hepática severa

Insuficiencia renal severa

En estos casos, la administración de Rocephin i.m. (con el solvente de lidocaína) debe realizarse con especial precaución.

Los pacientes tratados con antiarrítmicos de clase III (p. ej. amiodarona) deben monitorizarse y debe considerarse la monitorización del ECG ya que los efectos cardíacos pueden ser aditivos. La inyección de soluciones que contienen lidocaína en el área de la cabeza y cuello puede, si es accidentalmente intraarterial, causar síntomas del sistema nervioso central incluso a dosis bajas.

Si se utiliza una solución de lidocaína como disolvente, la ceftriaxona se debe administrar sólo por vía intramuscular. Antes del uso se deben tener en cuenta las contraindicaciones de la lidocaína, las advertencias y otra información relevante del Resumen de Características del Producto de la lidocaína. Una solución de lidocaína nunca se debe administrar por vía intravenosa.

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 $< 1/1.000$

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

Tabla 1 Lista tabulada de reacciones adversas

Clase de órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida^a
Infecciones e infestaciones		Micosis genital	Colitis pseudomembranosa	Sobreinfección ^b

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia Tiempo prolongado de tromboplastina	Granulocitopenia Anemia Coagulopatía		Anemia hemolítica ^b Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Hipersensibilidad ^b
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos		Convulsión
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Heces blandas	Náuseas Vómitos		Pancreatitis ^b Estomatitis Glositis
Trastornos hepatobiliares	Enzimas hepáticas elevadas			Precipitación en la vesícula biliar ^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 exantemática generalizada aguda

Trastornos renales y urinarios			Hematuria Glucosuria Oliguria	Precipitación renal (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Flebitis Dolor en el lugar de la inyección Pirexia	Edema Escalofríos Ocurrencia de reacciones inflamatorias en la pared de la vena después de la administración i.v. Estas pueden ser reducidas por una inyección lenta (2 a 4 minutos).	
Exploraciones complementarias		Creatinina en sangre elevada		Falso positivo en la prueba de Coombs ^b Falso positivo en la prueba de la galactosemia ^b Falso positivo con métodos no enzimáticos para determinar la glucosa ^b

^a De acuerdo con las notificaciones post-comercialización. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente y provienen de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por cuya razón se la considera “no conocida”.

^b Ver sección 2.4

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

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).

En raras ocasiones, se ha notificado en neonatos prematuros y nacidos a término (edad < 28 días) tratados con ceftriaxona intravenoso y calcio reacciones adversas graves, que fueron mortales en algunos casos. En exámenes post-mortem se han observado precipitados de ceftriaxona cálcica en los pulmones y los riñones. El alto riesgo de precipitación en neonatos se debe a su bajo volumen sanguíneo y a la semivida más larga de la ceftriaxona comparada con adultos.

Se han notificado casos de precipitación renal sobre todo en niños mayores de 3 años tratados con dosis diarias altas (por ejemplo: ≥ 80 mg/kg/día o una dosis total superior a 10 g y que tenían otros factores de riesgo (por ejemplo: deshidratación, encamamiento). El riesgo de formación de precipitados aumenta en los pacientes inmovilizados o deshidratados. 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.

Se han observado precipitados de ceftriaxona cálcica en la vesícula biliar, sobre todo en pacientes tratados con dosis mayores que las dosis recomendadas habitualmente. Estudios prospectivos han puesto de manifiesto en los niños una incidencia de precipitación variable tras la administración intravenosa, superior al 30% en algunos estudios. La incidencia parece ser menor cuando la ceftriaxona se administra en perfusión lenta (20-30 min). El efecto suele ser asintomático, pero la precipitación se ha acompañado en raras ocasiones de síntomas clínicos como dolor, náuseas y vómitos. En tales casos se recomienda un tratamiento sintomático. Por lo general, la precipitación es reversible tras la retirada de la ceftriaxona.

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:

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

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

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

Dosis de ceftriaxona*	Frecuencia de administración**	Indicaciones
1-2 g	Una vez al día	Neumonía adquirida en la comunidad
		Agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
		Infección intraabdominal
		Infección complicada del tracto urinario (incluyendo la pielonefritis)
2 g	Una vez al día	Neumonía nosocomial
		Infección complicada de la piel y tejidos blandos
		Infección ósea y articular
2-4 g	Una vez al día	Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre en los que se sospecha una infección bacteriana
		Endocarditis bacteriana
		Meningitis bacteriana

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

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

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

Otitis media aguda

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

Profilaxis pre-operatoria de infecciones del campo quirúrgico

2 g en una dosis preoperatoria única.

Gonorrea

500 mg en una dosis intramuscular única.

Sífilis

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

Borreliosis de Lyme diseminada (precoz [estadio II] y tardía [estadio III]).

2 g una vez al día, durante 14-21 días. La duración recomendada del tratamiento puede variar, y se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales o locales.

Población pediátrica

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

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

Dosis de ceftriaxona*	Frecuencia de administración**	Indicaciones
50-80 mg/kg	Una vez al día	Infección intraabdominal
		Infección complicada del tracto urinario (incluyendo la pielonefritis)
		Neumonía adquirida en la comunidad
		Neumonía nosocomial
50-100 mg/kg (Max 4 g)	Una vez al día	Infección complicada de la piel y tejidos blandos complicada
		Infección ósea y articular
		Tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre en los que se sospeche una infección bacteriana
80-100 mg/kg (max 4 g)	Una vez al día	Meningitis bacteriana
100 mg/kg (max 4 g)	Una vez al día	Endocarditis bacteriana

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

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

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

Otitis media aguda

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

Profilaxis pre-operatoria de infecciones del campo quirúrgico

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

Sífilis

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

Borreliosis de Lyme diseminada (precoz [estadio II] y tardía [estadio III]).

50-80 mg/kg una vez al día, durante 14-21 días. La duración recomendada del tratamiento puede variar, y se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales o locales.

Neonatos 0-14 días

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

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

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

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

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

Otitis media aguda

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

Profilaxis pre-operatoria de infecciones del campo quirúrgico

20-50 mg/kg en una dosis pre-operatoria única.

Sífilis

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

Duración del tratamiento

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

Forma de administración

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

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. Se debe considerar la administración intramuscular cuando la vía intravenosa no sea posible o sea menos adecuada para el paciente.

La solución de lidocaína nunca debe administrarse por vía intravenosa. (v. 2.3 Contraindicaciones). Se debe tener en cuenta la información en el Resumen de Características del Producto de la lidocaína.

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. Las inyecciones intravenosas intermitentes se deben administrar durante al menos 5 minutos en venas grandes. Para dosis superiores a 2 g se debe utilizar la administración intravenosa.

Infusión intravenosa. La infusión debe tener una duración mínima de 30 minutos (vía preferida). 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 mezclarse o administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, excepto en 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. 2.4.5 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).

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

Pautas posológicas especiales

Insuficiencia hepática

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

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. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica de la seguridad y la eficacia.

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

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 (≤ 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).

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

En los lactantes y niños ≤ 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.

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: furosemida). 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-metil-tiotetrazólico, asociado con una posible intolerancia al etanol y los problemas de sangrado de algunas cefalosporinas. La probenecida no altera la eliminación de Rocephin.

Los bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las cefalosporinas de manera no favorable.

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, excepto en 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).

Interacciones con lidocaína (contenida en el solvente para inyección)

Interacciones farmacocinéticas: La lidocaína es un sustrato de las enzimas CYP450: CYP1A2 y CYP3A4. Por lo tanto, el metabolismo de la lidocaína puede ser inhibido por la administración concomitante de inhibidores de CYP (p. ej. itraconazol, voriconazol, fluconazol, claritromicina, eritromicina, cimetidina) y potenciado por la administración concomitante de inductores enzimáticos (p. ej. barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina).

Interacciones farmacodinámicas: La coadministración de medicamentos que son estructuralmente relacionados con anestésicos tópicos tipo amida (p. ej. antiarrítmicos como mexiletina o tocainida) puede resultar en efectos tóxicos sistémicos. Por lo tanto, la inyección de Rocephin (con lidocaína como solvente) debe ser administrada con especial precaución a los pacientes tratados con estos medicamentos. El efecto de los relajantes musculares puede verse aumentado por la lidocaína. También se recomienda consultar la información de producto de los medicamentos coadministrados.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria.

Hay datos limitados sobre la utilización de la ceftriaxona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, sobre el desarrollo embrionario, perinatal y posnatal. .

Durante el embarazo, Rocephin solamente debe administrarse en caso de que exista una indicación estricta para su uso, en especial durante los tres primeros meses de gestación.

La lidocaína (contenida en el solvente para la inyección i.m.) pasa a través de la barrera placentaria. Por lo tanto, no debe usarse durante el embarazo (especialmente en los primeros tres meses). Si es absolutamente necesario usar Rocephin, se debe aplicar el tratamiento sin lidocaína.

El uso de anestésicos locales como la lidocaína durante el parto, puede causar efectos adversos en la madre y / o en el feto (por ejemplo, bradicardia).

Lactancia

Debido a que la ceftriaxona - aunque en bajas concentraciones - se excreta en la leche materna al igual que la lidocaína (contenida en el disolvente para la inyección i.m.), el preparado no debe usarse durante la lactancia. Si el tratamiento es absolutamente necesario, la lactancia debe suspenderse.

Sin embargo, no se puede excluir el riesgo de diarrea e infección por hongos de las membranas mucosas. Se tendrá en cuenta la posibilidad de sensibilización. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con

ceftriaxona teniendo en cuenta el beneficio que proporciona la lactancia al niño y el beneficio que proporciona el tratamiento a la madre.

Fertilidad

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

Uso en pediatría

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales.

Uso en geriatría

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales.

Insuficiencia renal

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales.

Insuficiencia hepática

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales.

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. En caso de sobredosis, los síntomas que se pueden producir son náuseas, vómitos y diarrea.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J01DA13

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Otros antibacterianos betalactámicos, Cefalosporinas y sustancias relacionadas.

Mecanismo de acción

La eficacia bactericida de la ceftriaxona se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana tras su unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). Se interrumpe así la biosíntesis de la pared celular (peptidoglucano), lo cual provoca la lisis de la célula bacteriana y su muerte. 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 β -lactamasas (tanto penicilinasas como cefalosporinasas) de las bacterias grampositivas y gramnegativas.

Resistencia

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

Hidrólisis por beta-lactamasas, incluidas beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs), carbapenemasas y enzimas AmpC que puedan estar inducidas o desreprimidas de forma estable en ciertas especies de bacterias Gram-negativas aeróbicas.

Disminución de la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina por ceftriaxona.

Impermeabilización de la membrana externa de los organismos Gram-negativos.

Bombas de flujo bacterianas.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

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

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* (β -hemolítico, grupo A), *Streptococcus agalactiae* (β -hemolítico, grupo B), estreptococos β -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 Iwoffii, *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 β -lactamasa codificada cromosómicamente.

** Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona debido a la producción de una β -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 β -lactamasa.

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

Clostridium difficile es resistente.

Puntos de corte en las pruebas de sensibilidad

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

Patógeno	Prueba de dilución (CMI, 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>	$\leq 0,5^c$	> 2
<i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i>	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$> 0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
Puntos de corte no relacionados con especies específicas	$\leq 1^d$	> 2

a) Sensibilidad inferida por la sensibilidad a la cefoxitina.

b) Sensibilidad inferida por la sensibilidad a la penicilina.

c) Las cepas aisladas con una CMI por encima del punto de corte de la sensibilidad son raras; en caso de que se encuentren, se debe repetir el análisis y, si se confirma el resultado, se deben enviar a un laboratorio de referencia.

d) Los puntos de corte son válidos para una dosis intravenosa diaria de 1 g x 1 y una dosis alta de al menos 2 g x 1.

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 µg 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.

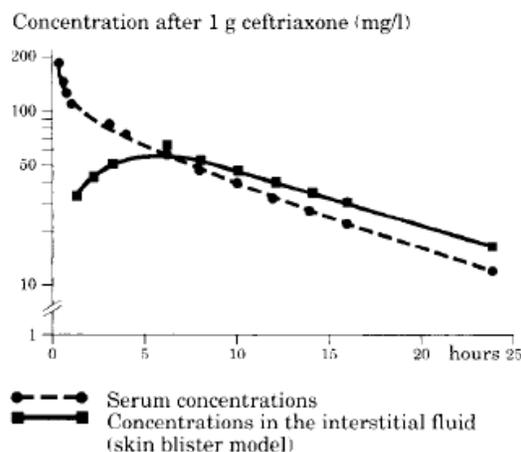
La ceftriaxona ha demostrado una excelente penetración en los tejidos y los líquidos corporales con dosis de 1-2 g. En más de 60 tejidos o líquidos corporales (por ejemplo: pulmón, corazón, hígado y vías biliares, amígdalas, oído medio y mucosa nasal, huesos, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, 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 enero de 2022.

