

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ROCEPHIN® (Ceftriaxona)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IV, IM e infusión IV.
<b>Fortaleza:</b>	1 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro y una a 3,5 mL de diluyente IM. Estuche por un bulbo de vidrio incoloro y una a 10 mL de diluyente IV.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Basilea, Suiza. 1. F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Kaiseraugst, Suiza. Producto terminado.
<b>Fabricante, país:</b>	2. CENEXI S.A.S, Fountenay-Sous-Bois, Francia. Diluyente. 3. SIEGFRIED HAMELN GMBH, Hameln, Alemania. Diluyente.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1851
<b>Fecha de Inscripción:</b>	9 de diciembre de 2002
<b>Composición:</b>	
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

**Plazo de validez:** 36 meses

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar por debajo de 30 °C.

**Indicaciones terapéuticas:**

Infecciones causadas por microorganismos sensibles a la ceftriaxona:

Infecciones respiratorias, en especial neumonía, e infecciones de garganta, nariz y oídos.

Infecciones abdominales (peritonitis, infecciones de las vías biliares y gastrointestinales).

Infecciones de los riñones y las vías urinarias.

Infecciones de los órganos genitales, incluida la gonorrea.

Septicemia.

Infecciones de huesos, articulaciones, partes blandas y piel, incluidas las infecciones de heridas.

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos.

Meningitis.

Borreliosis de Lyme diseminada (estadios II y III).

Profilaxis antiinfecciosa perioperatoria en intervenciones gastrointestinales, de vías biliares, urogenitales y ginecológicas, únicamente en casos de contaminación posible o confirmada.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso prudente de los antibióticos, en especial, las recomendaciones de uso para evitar el desarrollo de resistencia a los antibióticos.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad

Rocephin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la ceftriaxona, a alguno de los excipientes o a otras cefalosporinas. Los pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad a la penicilina o a otros betalactámicos en el pasado, pueden estar expuestos a un mayor riesgo de sufrir hipersensibilidad a la ceftriaxona (véase Advertencias especiales y precauciones de uso).

Cuando se utilice un disolvente que contenga lidocaína para preparar la inyección I.M. de Rocephin, deben descartarse primero las posibles contraindicaciones de la lidocaína antes de la inyección I.M. de Rocephin (véase «Posología y forma de administración»).

Hipersensibilidad conocida al principio activo lidocaína o a otros anestésicos locales del grupo de las anilidas.

Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína no deben administrarse en ningún caso por vía intravenosa.

Trastornos de la conducción cardiaca

Insuficiencia cardiaca descompensada aguda.

Prematuros

Rocephin está contraindicado en recién nacidos prematuros con una edad posmenstrual inferior a 41 semanas (edad gestacional + edad posnatal).

## Recién nacidos con hiperbilirrubinemia

Los recién nacidos con hiperbilirrubinemia no deben recibir tratamiento con Rocephin por el riesgo de encefalopatía bilirrubínica, debido a que la ceftriaxona desplaza a la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica.

## Recién nacidos y soluciones intravenosas que contienen calcio

Rocephin está contraindicado en los recién nacidos ( $\leq 28$  días) que necesiten tratamiento parenteral con preparados que contengan calcio (o que previsiblemente vayan a necesitarlo), incluidas perfusiones continuas con calcio, como las usadas en la nutrición parenteral, debido al riesgo de daños orgánicos mortales de los riñones y los pulmones a causa de la precipitación de sales de ceftriaxona-calcio.

Se ha notificado un reducido número de casos con desenlace mortal en recién nacidos que habían recibido Rocephin y soluciones que contenían calcio, en los que se demostró en la autopsia la presencia de un material cristalino en los pulmones y los riñones. En algunos de estos casos se utilizó el mismo equipo de infusión para la administración de Rocephin y de las soluciones con calcio, y en determinados casos se encontró un precipitado en el tubo de infusión. Se ha notificado al menos un caso mortal, en concreto, un recién nacido al que se administraron Rocephin y las soluciones con calcio en momentos diferentes y con equipos de infusión diferentes; en la autopsia de este recién nacido no se constató la presencia de material cristalino. No se han recibido notificaciones semejantes en pacientes que no fueran recién nacidos (véase también Efectos indeseables).

## **Precauciones:**

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

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

### Lidocaína

La totalidad de la información sobre la lidocaína contenida en esta ficha técnica es de índole general y no está relacionada específicamente con la administración I.M. de Rocephin.

El disolvente utilizado para preparar la inyección I.M. de ceftriaxona contiene un anestésico local (lidocaína). Los médicos que utilicen anestésicos locales deben contar con una amplia experiencia y estar familiarizados con el diagnóstico y el tratamiento de los posibles efectos adversos (incluida la toxicidad sistémica) y complicaciones. El equipo y los medicamentos necesarios para practicar una reanimación deben estar disponibles al momento y en un lugar inmediato.

### Hipersensibilidad

Como con todos los antibióticos betalactámicos se han recibido notificaciones de reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales (véase «Efectos adversos»). Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, deberá suspenderse de inmediato el tratamiento con ceftriaxona y se instaurarán las medidas de urgencia adecuadas. Antes del comienzo del tratamiento debe aclararse si el paciente ha sufrido anteriormente una reacción de hipersensibilidad a la ceftriaxona, a otras cefalosporinas o a otro antibiótico betalactámico. Se tendrá precaución durante la administración de ceftriaxona a pacientes que tengan antecedentes de hipersensibilidad a otros antibióticos betalactámicos.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que pueden provocar un shock anafiláctico) con la lidocaína (contenida en el disolvente para la inyección I.M.).

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de

Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, el eritema multiforme y la pustulosis exantemática generalizada aguda en pacientes que recibían tratamiento con antibióticos betalactámicos como Rocephin o ceftriaxona (véase «Efectos adversos»). Si se producen estas reacciones, deberá interrumpirse de inmediato la administración de Rocephin y considerar otros tratamientos alternativos.

#### Prolongación del tiempo de protrombina

La ceftriaxona puede prolongar el tiempo de protrombina. Por tanto, ante la sospecha de una carencia de vitamina K.

#### Anemia hemolítica

Se ha observado anemia hemolítica inmunomediada en pacientes que habían recibido antibióticos del grupo de las cefalosporinas, incluido Rocephin. Se han descrito casos graves de anemia hemolítica, algunos de ellos mortales, durante el tratamiento tanto en adultos como en niños. Si un paciente desarrolla anemia durante el tratamiento con ceftriaxona, se deberá tener en cuenta el diagnóstico de anemia asociada a las cefalosporinas y se suspenderá la administración de ceftriaxona hasta que se haya aclarado la causa.

#### Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD)

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) en relación con el uso de casi todos los principios activos antibacterianos, incluido Rocephin, y puede ser desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con principios activos antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que estimula una proliferación desmesurada de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* que producen cantidades excesivas de toxinas provocan una elevada morbimortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes a las terapias con antimicrobianos y hacer que el paciente necesite una resección de colon. Debe valorarse la posibilidad de una DACD en todos los pacientes que presenten una diarrea tras haber utilizado antibióticos. Es imprescindible una anamnesis meticulosa, ya que la aparición de DACD puede describirse hasta dos meses después de la administración del principio activo antibacteriano.

Cuando se sospeche o se confirme una DACD, es posible que sea necesario suspender el uso continuo del antibiótico no dirigido contra *C. difficile*. Deberán instaurarse un aporte adecuado de líquidos y electrolitos, suplementos de proteínas y tratamiento antibiótico de *C. difficile*, además de una valoración quirúrgica en función de las necesidades clínicas.

En este caso están contraindicados los medicamentos inhibidores del peristaltismo.

#### Sobreinfecciones

Con el uso de Rocephin a largo plazo pueden aumentar excesivamente los microorganismos no sensibles, por lo que es fundamental una vigilancia minuciosa del paciente. Se deberán adoptar las medidas necesarias si aparece una sobreinfección durante el tratamiento.

#### Precipitados de calcio-ceftriaxona

Se han observado precipitados de calcio-ceftriaxona en exploraciones ecográficas de la vesícula biliar en pacientes tratados con ceftriaxona, sobre todo, en dosis de 1 g al día. Los pacientes pediátricos son los que tienen más probabilidades de presentar precipitados de este tipo. Los precipitados desaparecen una vez suspendido el tratamiento con ceftriaxona y rara vez provocan síntomas. En los casos sintomáticos se recomienda un tratamiento conservador no quirúrgico. Además, el médico deberá contemplar la posibilidad de suspender el tratamiento con ceftriaxona partiendo de una valoración de la relación beneficio/riesgo individual.

## Pancreatitis

En casos aislados se ha descrito una pancreatitis posiblemente colestática en pacientes que habían sido tratados con Rocephin. La mayoría de los pacientes mostraron factores de riesgo de colestasis y arenilla biliar, por ejemplo, tratamiento previo intensivo, una enfermedad grave o nutrición parenteral completa. No se puede descartar que los precipitados en la vesícula biliar originados por Rocephin actuasen como factor desencadenante o como cofactor.

La ceftriaxona puede impedir la unión de la bilirrubina a la albúmina sérica. Por este motivo, no se recomienda el tratamiento de recién nacidos con hiperbilirrubinemia (véase «Contraindicaciones»).

## Encefalopatía

Se ha descrito la encefalopatía con el uso de ceftriaxona (véase «Reacciones adversas»), especialmente en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal grave (véase «Posología y forma de administración») o trastornos del sistema nervioso central. Si se sospecha de encefalopatía relacionada con la ceftriaxona (p. ej., disminución del nivel de consciencia, alteración del estado mental, mioclonía, convulsiones), se deberá valorar la suspensión de la ceftriaxona.

## Vigilancia del hemograma

Durante el tratamiento a largo plazo debe obtenerse un hemograma completo con intervalos periódicos.

## Exploraciones complementarias

Resultados falsos positivos en la prueba de Coombs, en la prueba de galactosemia y en la determinación de la glucemia con métodos no enzimáticos.

## Disfunción renal

Se recomienda precaución en los pacientes con disfunción renal que reciban tratamiento simultáneo con aminoglucósidos y diuréticos.

## Recién nacidos, niños y adolescentes

La ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con soluciones que contengan calcio, ni siquiera cuando las soluciones se administren a través de tubos diferentes. Se han descrito casos de reacciones mortales debido a precipitados de calcio-ceftriaxona en los riñones y los pulmones en recién nacidos, incluso cuando la ceftriaxona y las soluciones con calcio se administraron a través de tubos de infusión distintos y en momentos diferentes. Por consiguiente, no deben utilizarse soluciones que contengan calcio en recién nacidos durante al menos las 48 horas siguientes a la última administración de Rocephin (véase «Contraindicaciones»).

En otros grupos de edad no se han identificado casos de precipitados intravasculares de ceftriaxona-calcio tras el uso simultáneo de ceftriaxona y soluciones intravenosas con calcio. No obstante, se debe evitar la administración simultánea en todos los pacientes.

Precauciones relacionadas con la lidocaína (presente en el disolvente para preparar la inyección I.M.)

El riesgo de efectos adversos graves a los anestésicos locales como la lidocaína aumenta en las situaciones siguientes:

Pacientes de edad avanzada.

Pacientes en mal estado general.

Bloqueo AV (debido a que los anestésicos locales pueden provocar un retraso del sistema de conducción).

Enfermedad hepática grave.

Insuficiencia renal grave.

En estos casos se tendrá una especial precaución con la inyección I.M. de Rocephin (cuando se use lidocaína como disolvente)

Se debe vigilar a los pacientes tratados con antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona) y considerar una monitorización ECG, ya que los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Las inyecciones de soluciones que contienen lidocaína en la región de la cabeza y la nuca pueden provocar síntomas del sistema nervioso central, incluso con dosis bajas, en caso de administración accidental por vía intraarterial.

### **Efectos indeseables:**

Seguidamente se presentan en primer lugar los efectos adversos que son típicos de la administración sistémica de ceftriaxona y que también pueden aparecer tras la inyección I.M. de ceftriaxona (con lidocaína). En el párrafo siguiente se describen los efectos adversos que se han observado con la utilización de lidocaína. No se dispone de datos específicos sobre el uso combinado de ceftriaxona y lidocaína.

Los datos utilizados para establecer la frecuencia de las reacciones adversas a la ceftriaxona proceden de estudios clínicos. Para la clasificación de la frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y casos aislados.

Las reacciones adversas a la ceftriaxona notificadas con mayor frecuencia son eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, erupción cutánea y aumento de los valores de enzimas hepáticas.

Ceftriaxona sin/con lidocaína (presente en el disolvente para preparar la inyección I.M.)

Durante el tratamiento con Rocephin se han observado los siguientes efectos adversos, que remitieron de forma espontánea o tras la suspensión del medicamento.

**Infecciones e infestaciones**

Poco frecuentes: micosis del aparato genital.

Raros: colitis pseudomembranosa.

Casos aislados: sobreinfecciones por microorganismos no sensibles.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina.

Poco frecuentes: granulocitopenia, anemia, coagulopatía, elevación de la creatinina sérica.

Se han observado casos aislados de agranulocitosis ( $< 500/\text{mm}^3$ ), la mayoría de ellos tras la administración de dosis totales de 20 g o más.

En caso de tratamiento de larga duración se deberán hacer controles periódicos del hemograma. Se ha descrito una ligera prolongación del tiempo de protrombina.

**Trastornos del sistema nervioso**

Poco frecuentes: cefalea, mareos.

Raros: encefalopatía.

Casos aislados: convulsiones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, heces sueltas

Poco frecuentes: náuseas, vómitos.

Muy raros: enterocolitis pseudomembranosa.

Casos aislados: pancreatitis\*, estomatitis, glositis.

\* Causada posiblemente por una obstrucción de las vías biliares. La mayoría de los pacientes afectados tenían factores de riesgo de colestasis y arenilla biliar, por ejemplo, una intervención de cirugía mayor, una enfermedad grave o nutrición exclusivamente parenteral. No se puede descartar que Rocephin sea un factor desencadenante o un cofactor de la formación de precipitados en la vesícula biliar.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: precipitados sintomáticos de la sal de calcio de la ceftriaxona en la vesícula biliar en niños, colelitiasis reversible en niños. Esta alteración aparece muy pocas veces en los adultos (véase «Advertencias y precauciones»).

Frecuentes: elevación de las enzimas hepáticas en suero (ALT, AST, fosfatasa alcalina).

Raros: encefalopatía bilirrubínica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea, edema.

Poco frecuentes: Prurito.

Raros: urticaria.

Casos aislados: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell/necrólisis epidérmica tóxica).

Trastornos renales y urinarios

Raros: oliguria, hematuria, glucosuria.

Se han observado precipitados de ceftriaxona en las vías urinarias, sobre todo en niños tratados con dosis altas (por ejemplo,  $\geq 80$  mg/kg/día o dosis totales superiores a 10 g) y que tenían otros factores de riesgo (p. ej., deshidratación, confinamiento en cama, etc.). Este efecto secundario puede ser asintomático o sintomático y puede provocar una obstrucción de las vías urinarias e insuficiencia renal aguda postrenal, pero por lo general es reversible tras la suspensión de Rocephin.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: flebitis, reacciones en el lugar de inyección (p. ej. dolor en el lugar de inyección, eritema, calor, enrojecimiento, flebitis, extravasación, hinchazón, erupción, prurito, inflamación, induración, hematoma, infección o absceso en el lugar de inyección), fiebre.

Raros: edema, escalofríos, reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Reacciones inflamatorias de la pared venosa tras la administración I.V., que pueden limitarse mediante una inyección lenta (de dos a cuatro minutos).

Efectos adversos post-comercialización

Frecuencia desconocida: Reacciones adversas cutáneas graves (véase Advertencias especiales y precauciones de uso).

Interacciones con el calcio

Se llevaron a cabo dos estudios in vitro para investigar la interacción entre la ceftriaxona y el calcio, uno con plasma de adultos y otro con plasma de sangre de cordón umbilical de recién nacidos. Se utilizaron concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (en un exceso de concentración alcanzado in vivo con una infusión de 2 gramos de ceftriaxona durante 30 minutos) en combinación con concentraciones de calcio de hasta 12 mM (48 mg/dL). La recuperación de ceftriaxona del plasma se redujo con concentraciones de calcio de 6 mM (24 mg/dL) o mayores en el plasma de los adultos o de 4 mM (16 mg/dL) o mayores en el plasma de los recién nacidos. Esto puede reflejar la formación de precipitados de calcio-ceftriaxona.

Se ha notificado un reducido número de casos con desenlace mortal en recién nacidos que habían recibido Rocephin y soluciones que contenían calcio, en los que se demostró en la autopsia la presencia de un material cristalino en los pulmones y los riñones. En algunos de estos casos se utilizó el mismo equipo de infusión para la administración de Rocephin y de las soluciones con calcio, y en determinados casos se encontró un precipitado en el tubo de infusión. Se ha notificado al menos un caso mortal, en concreto, un recién nacido al que se administraron Rocephin y las soluciones con calcio en momentos diferentes y con equipos de infusión diferentes; en la autopsia de este recién nacido no se constató la presencia de material cristalino. No se han recibido notificaciones semejantes en pacientes que no fueran recién nacidos (véase también Advertencias especiales y precauciones de uso).

Lidocaína (presente en el disolvente para preparar la inyección I.M.)

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: reacciones anafilácticas.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: nerviosismo, ansiedad, euforia, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, parestesias, somnolencia, sensibilidad al tacto, temblor, disartria, convulsiones, pérdida del conocimiento.

Raros: neuropatía.

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, visión doble.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: acúfenos.

Poco frecuentes: hiperacusia.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: bradicardia, hipotensión, hipertensión.

Raros: arritmias, colapso cardiovascular, paro cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: depresión respiratoria, apnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: lesiones cutáneas, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: contracciones musculares.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema, sensación de frío o calor.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización de comercialización es muy importante. Permite una vigilancia continuada de la relación entre beneficio y riesgo del medicamento.

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

Para la administración intramuscular (I.M.) se utiliza un disolvente que contenga lidocaína. Por consiguiente, antes de la inyección I.M. de ceftriaxona deben descartarse primero las posibles contraindicaciones de la lidocaína (véase «Contraindicaciones»).

#### Posología

Adultos y niños mayores de doce años

Normalmente 1-2 g de Rocephin una vez al día (cada 24 horas). En caso de infecciones graves o de infecciones causadas por microorganismos moderadamente sensibles, se puede aumentar la dosis única diaria hasta 4 g.

Recién nacidos, niños pequeños y niños de hasta doce años

Se recomiendan las siguientes directrices posológicas para la administración de la dosis única diaria:

Recién nacidos (hasta 14 días de vida)

Una dosis diaria de 20 a 50 mg/kg de peso corporal; no se deben superar los 50 mg/kg.

Rocephin está contraindicado en recién nacidos prematuros con una edad posmenstrual inferior a 41 semanas (edad gestacional + edad posnatal; véase el apartado «Contraindicaciones»).

Rocephin está contraindicado en recién nacidos ( $\leq 28$  días) que necesiten tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas perfusiones continuas con calcio, por ejemplo, en el marco de la nutrición parenteral (o cuando esté previsto que vayan a necesitar este tipo de tratamiento), ya que existe el riesgo de precipitación de calcio-ceftriaxona (véase «Contraindicaciones»).

Lactantes, niños pequeños y niños (de 15 días a 12 años)

Una dosis diaria de 20 a 80 mg/kg.

En los niños con un peso corporal de 50 kg o más deberá utilizarse la dosis recomendada para los adultos.

En los lactantes y niños menores de 12 años, las dosis intravenosas de 50 mg/kg de peso corporal o mayores deben administrarse en infusión lenta durante un intervalo de 30 minutos como mínimo. En los recién nacidos, las dosis intravenosas deben administrarse durante un intervalo de 60 minutos para reducir el posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar las dosis de Rocephin en pacientes de 65 años o más, siempre que no exista un deterioro considerable de la función renal o hepática.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la evolución de la enfermedad.

Terapia combinada

Se ha demostrado sinergia en condiciones experimentales entre Rocephin y los aminoglucósidos con respecto a numerosas bacterias gram negativas. Aunque no siempre es posible predecir una mayor eficacia de estas combinaciones, en infecciones graves y potencialmente mortales causadas por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* debe valorarse el uso de una combinación. Debido a la incompatibilidad química entre Rocephin y los aminoglucósidos, ambos medicamentos deben administrarse por separado y en la dosis recomendada.

También se ha observado incompatibilidad química en la administración intravenosa de amsacrina, vancomicina y fluconazol con Rocephin (véase «Información complementaria, Incompatibilidades»).

Instrucciones posológicas especiales

Meningitis

En caso de meningitis bacteriana en niños pequeños y niños, el tratamiento se empezará con dosis de 100 mg/kg (sin superar los 4 g) una vez al día. En cuanto se haya identificado el microorganismo causal y se haya determinado su sensibilidad, se podrá reducir la dosis como corresponda. Los mejores resultados se obtienen con las siguientes duraciones del tratamiento:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 días
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 días
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 días

Borreliosis de Lyme

La posología para la borreliosis de Lyme en niños y adultos es de 50 mg/kg, hasta un máximo de 2 g, administrados una vez al día durante 14 días.

Enfermedad gonocócica

Para el tratamiento de la enfermedad gonocócica (cepas productoras y no productoras de penicilinas) se recomienda una dosis única I.M. de 0,25 g de Rocephin.

Profilaxis perioperatoria

Para evitar las infecciones posoperatorias en una intervención contaminada o potencialmente contaminada, se recomienda una dosis única de 1-2 g de Rocephin, dependiendo del riesgo de infección, administrada entre 30 y 90 minutos antes de la operación. En intervenciones colorrectales ha dado buen resultado la administración simultánea de Rocephin y un derivado del 5-nitroimidazol, por ejemplo, ornidazol.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis, siempre y cuando la función hepática no esté deteriorada. No obstante, en caso de insuficiencia renal preterminal (aclaramiento de creatinina < 10 mL/min), no se debe superar la dosis diaria de 2 g de Rocephin.

La ceftriaxona no se elimina mediante hemodiálisis ni diálisis peritoneal. Por tanto, en los pacientes dializados no es preciso administrar una dosis adicional tras la sesión de diálisis. No se debe superar la dosis diaria de 2 g en los pacientes dializados.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Rocephin, siempre y cuando la función renal no esté deteriorada.

#### Pacientes con insuficiencia renal y hepática grave

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

Instrucciones de aplicación: véase Información complementaria y Advertencias especiales y precauciones de uso

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han descrito alteraciones de la función renal con la administración simultánea de dosis altas de Rocephin y diuréticos potentes como la furosemida. Los datos relativos a un posible aumento de la toxicidad renal de los aminoglucósidos con el uso de cefalosporinas son contradictorios. En estos casos se deben cumplir meticulosamente las recomendaciones sobre la vigilancia de la concentración de aminoglucósidos y la función renal en la práctica clínica. No obstante, ambos preparados deben administrarse por separado (véase «Incompatibilidades»).

No se ha podido constatar un efecto de tipo disulfirán tras la administración de Rocephin y el consumo de alcohol. A diferencia de otras cefalosporinas, la ceftriaxona no contiene ningún resto N-metiltiotetrazol que pudiera implicar una incompatibilidad con el etanol y problemas hemorrágicos.

El probenecid no tuvo ningún efecto en la eliminación de la ceftriaxona.

Los bacteriostáticos pueden influir negativamente en la acción bactericida de las cefalosporinas.

En un estudio in vitro de ceftriaxona en combinación con cloranfenicol se pudieron observar efectos antagonistas.

Para la reconstitución de las ampollas de Rocephin o para la dilución adicional de una ampolla reconstituida para su administración intravenosa no deben utilizarse soluciones que contengan calcio, como solución de Ringer o de Hartmann, ya que pueden formarse precipitados. También pueden formarse precipitados de calcio-ceftriaxona cuando Rocephin se mezcla con una solución que contiene calcio en el mismo equipo de infusión. Rocephin no debe administrarse simultáneamente con soluciones para infusión que contengan calcio, incluidas perfusiones continuas con calcio, por ejemplo, en el marco de la nutrición parenteral, a través de un conector en Y. No obstante, Rocephin y las soluciones con calcio pueden administrarse

consecutivamente en otros pacientes, con la excepción de los recién nacidos, siempre que los equipos de infusión se laven a fondo con una solución compatible entre las perfusiones. Los estudios in vitro con plasma de adultos y de sangre de cordón umbilical de recién nacidos han evidenciado un mayor riesgo de precipitación de calcio-ceftriaxona en los recién nacidos (véase «Posología y forma de administración» y «Contraindicaciones»).

No se han descrito interacciones entre la ceftriaxona y los preparados orales con calcio ni entre la ceftriaxona intramuscular y los preparados con calcio (intravenosos u orales).

El riesgo de hemorragia puede aumentar con el uso simultáneo de ceftriaxona y antagonistas de la vitamina K.

Tanto durante como después del tratamiento con ceftriaxona se deben realizar controles periódicos de los parámetros de coagulación y ajustar la dosis del anticoagulante en caso necesario (véase Efectos indeseables).

Interacciones con lidocaína (presente en el disolvente para preparar la inyección I.M.)

Interacciones farmacocinéticas: La lidocaína es un sustrato de las enzimas CYP1A2 y CYP3A4 del citocromo P450 (CYP450). Por tanto, el metabolismo de la lidocaína puede resultar inhibido por la administración simultánea de inhibidores del CYP (p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol, claritromicina, eritromicina, cimetidina) y potenciado por la administración simultánea de inductores enzimáticos (p. ej., barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina).

Interacciones farmacodinámicas: El uso simultáneo de principios activos que estén relacionados estructuralmente con los anestésicos locales del tipo de las amidas (p. ej., antiarrítmicos como la mexiletina o la tocainida) puede incrementar los efectos tóxicos sistémicos. Por consiguiente, la inyección I.M. de Rocephin (con un disolvente que contenga lidocaína) debe administrarse con especial precaución en los pacientes que estén recibiendo tratamiento con estos medicamentos.

La lidocaína puede potenciar el efecto de los relajantes musculares.

Se recomienda consultar también la ficha técnica de los medicamentos administrados de forma simultánea.

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

#### **Embarazo**

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria (véase «Farmacocinética: distribución»). No se dispone de estudios clínicos controlados. Aunque en los estudios preclínicos correspondientes no se constataron propiedades teratógenas, Rocephin solo debe utilizarse durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre, si está claramente indicado.

La lidocaína (presente en el disolvente para preparar la inyección I.M.) atraviesa la barrera placentaria, por lo que no se deben administrar inyecciones I.M. de ceftriaxona durante el embarazo (en especial durante el primer trimestre). Si el uso de Rocephin es indispensable, se debe administrar una dosis sin lidocaína.

El uso de anestésicos locales como la lidocaína durante el parto puede causar efectos adversos para la madre o para el recién nacido (p. ej., bradicardias).

#### **Lactancia**

Dado que tanto la ceftriaxona (incluso en concentraciones bajas) como la lidocaína (presente en el disolvente para preparar la inyección I.M.) se excretan en la leche materna, no se debe utilizar el medicamento durante la lactancia. En caso de que el tratamiento sea indispensable,

deberá suspenderse la lactancia materna.

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

No se han realizado estudios al respecto.

Durante el tratamiento con Rocephin pueden aparecer efectos adversos (p. ej., mareo) que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (véase «Efectos adversos»). Los pacientes deben tener precaución cuando se sienten al volante de un vehículo o cuando manejen máquinas.

### **Sobredosis:**

Ceftriaxona:

Las concentraciones plasmáticas demasiado elevadas de ceftriaxona no pueden reducirse con hemodiálisis ni diálisis peritoneal. Se recomiendan medidas sintomáticas para el tratamiento de los pacientes después de una sobredosis.

Lidocaína (presente en el disolvente para preparar la inyección I.M.):

Las reacciones tóxicas aparecidas con la sobredosis de lidocaína afectan principalmente al sistema nervioso central y al aparato cardiovascular. La toxicidad nerviosa central evoluciona de manera progresiva, es decir, el grado de gravedad de los síntomas aumenta de forma continua.

En caso de administración intravascular accidental de la inyección, los síntomas citados a continuación aparecerán de manera inmediata (en menos de 1-3 minutos); por el contrario, en caso de sobredosis aparecerán con un retraso de 20-30 minutos.

Los síntomas precoces de una sobredosis son: bostezos, parestesias (sobre todo, peribucales), aturdimiento, inquietud, sensación de mareo, acúfenos, hipoacusia, trastornos visuales, disartria y ataxia, además de náuseas y vómitos. En caso de intoxicación moderada pueden aparecer además contracciones musculares o espasmos musculares y, posteriormente, crisis convulsivas generalizadas, seguidas en determinadas circunstancias de pérdida del conocimiento, depresión respiratoria y coma.

En los casos graves se producen asimismo (sobre todo tras la aparición de síntomas del sistema nervioso central) efectos en el aparato cardiovascular. Los síntomas son disminución de la tensión arterial, bradicardia y arritmias. En las intoxicaciones muy graves se puede producir además un bloqueo AV completo y paro cardiocirculatoria.

Ante cualquier síntoma de toxicidad sistémica aguda, se deberá interrumpir la inyección inmediatamente. No existe ningún antídoto específico; el tratamiento de la sobredosis es sintomático. En caso de paro cardiocirculatoria, está indicada la reanimación cardiopulmonar rápida que incluya el tratamiento de la acidosis.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: J01DD04

Grupo Farmacoterapéutico: Antifécciosos para uso sistémico, Antibacterianos para uso sistémico, Otros antibacterianos betalactámicos, Cefalosporinas de tercera generaci3n.

Mecanismo de acci3n

La actividad bactericida de la ceftriaxona obedece a la inhibici3n de la sntesis de la pared celular. La ceftriaxona despliega in vitro una actividad de amplio espectro frente a microorganismos gramnegativos y grampositivos. La ceftriaxona es estable en gran medida a la mayoría de  $\beta$ -lactamasas, tanto penicilinasas como cefalosporinasas de bacterias

grampositivas y gramnegativas.

Propiedades farmacodinámicas:

La ceftriaxona es activa normalmente in vitro y en infecciones clínicas frente a los siguientes microorganismos (véase «Indicaciones»):

Aerobios grampositivos	Mediana	
	CIM <sub>50</sub> * (en mg/L)	CIM <sub>90</sub> ** (en mg/L)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Sensible a la metilina)	4	4
Estafilococos, coagulasa-negativos	4	16
<i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hemolíticos, grupo A)	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i> (β-hemolíticos, grupo B)	≤ 0,06	0,06
<i>Estreptococos, β-hemolíticos</i> (Ni del grupo A ni del grupo B)	≤ 0,06	0,06
<i>Streptococcus viridans</i>	0,125	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,06	0,06

\* CIM<sub>50</sub> = concentración inhibitoria mínima para el 50 % de las cepas analizadas.

\*\* CIM<sub>90</sub> = concentración inhibitoria mínima para el 90 % de las cepas analizadas.

Aerobios gramnegativos	Mediana	
	CIM <sub>50</sub> (en mg/L)	CIM <sub>90</sub> (en mg/L)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	8
<i>Acinetobacter anitratus</i> <sup>1</sup> (Principalmente <i>A. baumannii</i> )	8	32
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0,25	4
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	8
<i>Alcaligenes odorans</i>	≤ 0,25	0,5
Bacterias de tipo <i>Alcaligenes</i>	≤ 0,25	0,5
<i>Borrelia burgdorferi</i>	≤ 0,06	≤ 0,06

<i>Burkholderia cepacia</i>	2	16
Especies de <i>Capnocytophaga</i>	≤ 0,06	4
<i>Citrobacter diversus</i> (Incluido <i>C. amalonaticus</i> )	0,125	0,125
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>1</sup>	0,125	16
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0,06	0,125
<i>Enterobacter aerogenes</i> <sup>1</sup>	2	16
<i>Enterobacter cloacae</i> <sup>1</sup>	0,5	16
Especies de <i>Enterobacter</i> (otras) <sup>1</sup>	0,25	32
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,004	0,004
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,008	0,06
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,016	0,06
<i>Hafnia alvei</i>	0,125	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤ 0,06	0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>2</sup>	≤ 0,06	0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i> (Anteriormente <i>Branhamella catarr.</i> )	0,125	0,5
<i>Moraxella osloensis</i>	≤ 0,25	≤ 0,25
Especies de <i>Moraxella</i> (otras)	≤ 0,25	≤ 0,25
<i>Morganella morganii</i>	0,06	1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,008	0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,008	0,008
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,06	0,06
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	≤ 0,06	0,06
<i>Proteus mirabilis</i>	≤ 0,06	0,06
<i>Proteus penneri</i> <sup>1</sup>	1	64
<i>Proteus vulgaris</i>	≤ 0,06	2
<i>Pseudomonas fluorescens</i> <sup>1</sup>	16	64
Especies de <i>Pseudomonas</i> (otras) <sup>1</sup>	8	16
<i>Providencia rettgeri</i>	≤ 0,06	2
Especies de <i>Providencia</i> (otras)	≤ 0,06	0,5
<i>Salmonella typhi</i>	≤ 0,06	0,125
Especies de <i>Salmonella</i> (grupo de Enteritidis)	≤ 0,06	0,06

<i>Serratia marcescens</i>	0,5	2
Especies de <i>Serratia</i> (otras)	0,25	16
Especies de <i>Shigella</i>	0,03	0,25
Especies de <i>Vibrio</i>	≤ 0,06	0,25
<i>Yersinia enterocolitica</i>	≤ 0,125	0,125
Especies de <i>Yersinia</i> (otras)	0,25	2

Anaerobios	Mediana	
	CIM <sub>50</sub> (en mg/L)	CIM <sub>90</sub> (en mg/L)
Especies de <i>Bacteroides</i> <sup>3</sup> (Sensibles a la bilis)	2	16
Especies de <i>Clostridium</i> (sin el grupo de <i>C. perfringens</i> )	2	16
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	2
Especies de <i>Fusobacterium</i> (otras)	0,125	0,25
<i>Gaffkia anaeróbica</i> (Anteriormente <i>Peptococcus</i> )	0,125	1
<i>Peptoestreptococos</i>	0,125	1

La sensibilidad a la ceftriaxona se puede determinar en una prueba de difusión de disco o en una prueba de dilución en agar o caldo de cultivo, empleando técnicas normalizadas para la determinación de la sensibilidad como las recomendadas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

En el caso de la ceftriaxona, el CLSI ha establecido los siguientes valores límite para la interpretación de la prueba:

	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

Los microorganismos deben analizarse con un disco con ceftriaxona, ya que las pruebas in vitro han demostrado que el disco es activo contra determinadas cepas que, en cambio, son resistentes a un disco con una cefalosporina.

En lugar de las recomendaciones del CLSI también pueden utilizarse otras directrices normalizadas, como DIN o ICS, para la determinación de la sensibilidad.

#### Resistencias

- 1) Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona debido a la desrepresión de la  $\beta$ -lactamasa cromosómica.
- 2) Algunas cepas de *Klebsiella pneumoniae* son resistentes a la ceftriaxona debido a la producción de  $\beta$ -lactamasa dependiente de plásmidos.
- 3) Algunas cepas de especies *Bacteroides* son resistentes a la ceftriaxona.

Muchas cepas de especies de *Bacteroides* productoras de  $\beta$ -lactamasa (en especial, *B. fragilis*) son resistentes.

*Clostridium difficile* es resistente.

Las especies de estafilococos resistentes a la meticilina también son resistentes a las cefalosporinas, incluida la ceftriaxona. *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, así como *Listeria monocytogenes* son, por lo general, resistentes.

Muchas cepas de aerobios gramnegativos que han mostrado multiresistencia a otros antibióticos como las aminopenicilinas y las ureidopenicilinas, las cefalosporinas más antiguas y los aminoglucósidos, son sensibles a la ceftriaxona. *Treponema pallidum* es sensible in vitro y en experimentos con animales. Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la sífilis primaria y secundaria responde bien al tratamiento con ceftriaxona.

Con muy pocas excepciones, las cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a la ceftriaxona.

#### Lidocaína:

La lidocaína (presente en el disolvente para preparar la inyección I.M.) es un anestésico local del tipo de la anilida con un comienzo rápido del efecto y una duración moderada que bloquea de forma reversible la conducción nerviosa junto al lugar de la inyección. El efecto del anestésico local empieza pocos minutos después de la inyección intramuscular de Rocephin y dura entre 45 y 60 minutos.

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

La ceftriaxona presenta una farmacocinética no lineal. Todos los parámetros farmacocinéticos, con la excepción de la semivida de eliminación, son dependientes de la dosis cuando se refieren a la concentración total (ceftriaxona libre y unida a proteínas) y aumentan de manera subproporcional a la dosis. La ausencia de linealidad se atribuye a la saturación de la unión a las proteínas plasmáticas y, por tanto, se determina en relación con la concentración total de ceftriaxona en plasma y no con la ceftriaxona libre (no unida).

#### Absorción

Rocephin se administra en inyección intramuscular o en inyección o infusión intravenosa. Tras una inyección I.M. única de 1 g de ceftriaxona se alcanzó una concentración plasmática

máxima de 81 mg/L al cabo de 2-3 horas. Tras una infusión I.V. única de 1 g se alcanzó una concentración de  $168,1 \pm 28,2$  mg/L al cabo de 30 minutos. Tras una infusión I.V. única de 2 g se alcanzó una concentración de  $256,9 \pm 16,8$  mg/L al cabo de 30 minutos.

El área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo es idéntica tras la administración I.V. y tras la administración I.M., lo que indica que la biodisponibilidad de la ceftriaxona administrada por vía I.M. es del 100 %.

Después de la administración de un bolo intravenoso de 500 mg y 1 g de ceftriaxona, las concentraciones máximas medias de ceftriaxona en plasma ascendieron aproximadamente a 120 y 200 mg/L, respectivamente. Tras la infusión intravenosa de 500 mg, 1 g y 2 g de ceftriaxona, la concentración de ceftriaxona en plasma fue de 80, 150 y 250 mg/L, respectivamente. Después de la inyección intramuscular, la concentración máxima media de ceftriaxona en plasma es aproximadamente la mitad que la observada tras la administración intravenosa de una dosis equivalente.

#### Distribución

El volumen de distribución varía entre 7 y 12 L.

Cuando se administra por vía intravenosa, la ceftriaxona entra rápidamente en el líquido corporal intersticial, donde se mantienen concentraciones bactericidas frente a los microorganismos sensibles durante 24 horas.

Tras una dosis de 1-2 g, la ceftriaxona muestra una buena penetración en los tejidos y líquidos corporales; se pueden detectar concentraciones superiores a la concentración inhibitoria mínima para la mayoría de los microorganismos patógenos durante más de 24 horas en más de 60 tejidos y líquidos corporales, incluidos pulmón, corazón, vías biliares, hígado, oído medio, mucosa nasal, huesos, líquido cefalorraquídeo y líquidos pleural, sinovial y prostático.

La ceftriaxona se une de manera reversible a la albúmina. La unión a las proteínas plasmáticas asciende aproximadamente al 95 % con concentraciones plasmáticas inferiores a 100 mg/L. La unión está sujeta a una cinética de saturación y la proporción unida disminuye con el aumento de la concentración (hasta el 85 % con una concentración plasmática de 300 mg/L).

#### Penetración en determinados tejidos

La ceftriaxona atraviesa las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal (meninges). La penetración es máxima cuando las meninges están inflamadas. Las concentraciones máximas medias de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana representan hasta el 25 % de la concentración plasmática, en comparación con el 2 % de la concentración plasmática en los pacientes sin inflamación de las meninges. Las concentraciones máximas de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo se alcanzan entre 4 y 6 horas después de la inyección intravenosa.

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. La ceftriaxona se excreta en la leche materna en concentraciones bajas (3-4 % de la concentración plasmática materna al cabo de 4-6 horas).

#### Metabolismo

La ceftriaxona en sí no se metaboliza en el organismo; únicamente tras la excreción biliar a la luz intestinal, la microbiota intestinal transforma el principio activo en metabolitos inactivos.

#### Eliminación

El aclaramiento plasmático es de 10-22 mL/min.

El aclaramiento renal es de 5-12 mL/min.

El 50-60 % de la ceftriaxona se excreta inalterada por los riñones y el 40-50 % por la bilis.

La semivida plasmática en los adultos es de unas 8 horas.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes especiales

Niños

La semivida de la ceftriaxona se prolonga en los recién nacidos. En los primeros 14 días de vida, la concentración de ceftriaxona libre puede aumentar todavía más debido a factores como una reducción de la filtración glomerular y una alteración de la unión a las proteínas. La semivida es menor en la infancia que en los recién nacidos o los adultos.

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

Pacientes de edad avanzada

En las personas mayores de 75 años, el promedio de la semivida plasmática es 2 o 3 veces mayor que en los adultos jóvenes sanos.

Disfunción renal

La farmacocinética de la ceftriaxona se altera solo ligeramente en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o con disfunción hepática. La semivida plasmática aumenta de forma ligera (menos del doble) incluso en los pacientes con insuficiencia renal grave.

El aumento moderado de semivida en los pacientes con disfunción renal se explica por un aumento compensador del aclaramiento extrarrenal de la mayor fracción libre aumentada de ceftriaxona total debido a la disminución de la unión a las proteínas.

Disfunción hepática

La farmacocinética de la ceftriaxona se altera solo mínimamente en los pacientes con disfunción hepática y la semivida plasmática aumenta de forma ligera (menos del doble) debido a un aumento compensador del aclaramiento renal. Otro factor es el aumento de la fracción libre de proteínas plasmáticas de ceftriaxona, que contribuye al aumento paradójico observado del aclaramiento total del medicamento. De manera análoga al aumento del aclaramiento total se observa también un aumento del volumen de distribución.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática grave

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

Descripción de la farmacocinética de la lidocaína (presente en el disolvente para preparar la inyección I.M.) como sustancia individual

Absorción

La lidocaína se absorbe con rapidez y la velocidad de absorción es dependiente de la vascularización del lugar de inyección.

Distribución

La unión de la lidocaína a las proteínas plasmáticas depende de la concentración. La unión disminuye a medida que aumenta la concentración. Con concentraciones de 1 a 5 µg/mL, entre el 60 y el 80 % de la lidocaína se encuentra unida a las proteínas. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 91 litros.

La lidocaína atraviesa la barrera placentaria. No obstante, las concentraciones totales en el feto

son más bajas que las maternas, ya que la unión a las proteínas plasmáticas es menor en el feto que en la madre.

La lidocaína se excreta en la leche materna en cantidades muy bajas.

#### Metabolismo

La lidocaína es metabolizada principalmente en el hígado con la participación de varias enzimas del CYP450 (p. ej., CYP3A4 y CYP1A2). Los metabolitos principales de la lidocaína son monoetilglicinexilidida, glicinexilidida, 2,6-dimetilanilina y 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina. La monoetilglicinexilidida y la glicinexilidida son activas farmacológicamente, pero su actividad es más débil que la de la sustancia original.

#### Eliminación

La lidocaína se elimina predominantemente por vía renal, de modo que se puede detectar alrededor del 73 % de la dosis administrada en forma del metabolito 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina en la orina. Solo el 3 % de la lidocaína se excreta inalterada por los riñones.

El aclaramiento plasmático de la lidocaína tras la inyección de un bolo intravenoso es de 9 a 10 mL/min/kg.

Después de la inyección de un bolo intravenoso de lidocaína, la semivida de eliminación fue de 1,5-2 horas, y la de los metabolitos activos de hasta 10 horas. Con la administración a largo plazo puede producirse una acumulación de glicinexilidida.

#### Farmacocinética en poblaciones de pacientes especiales

**Población pediátrica:** La semivida de eliminación en los recién nacidos se aproxima al doble (3,2 horas) del tiempo observado en los adultos.

**Disfunción hepática:** En los pacientes con disfunción hepática, la semivida de la lidocaína se incrementó unas tres veces tras la administración intravenosa.

**Disfunción renal:** La disfunción renal leve o moderada (CICr de 30 a 60 mL/min) no afecta a la farmacocinética de la lidocaína, pero puede potenciar la acumulación del metabolito glicinexilidida. En los pacientes con disfunción renal grave (CICr < 30 mL/min), el aclaramiento de la lidocaína se redujo aproximadamente a la mitad y la semivida aumentó hasta cerca del doble.

La lidocaína es dializable.

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

##### Incompatibilidades

Rocephin no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio, como las de Hartmann o Ringer (véase Advertencias especiales y precauciones de uso e Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

La ceftriaxona es incompatible con la amsacrina, la vancomicina, el fluconazol y los aminoglucósidos.

Rocephin solo debe mezclarse con los medicamentos especificados en «Advertencias de uso».

##### Influencia en los métodos diagnósticos

Durante el tratamiento con Rocephin pueden obtenerse resultados falsos positivos en la prueba de Coombs. Las pruebas de galactosemia también pueden dar falsos positivos con Rocephin, al igual que con otros antibióticos.

Igualmente, los métodos no enzimáticos para la determinación de la glucosuria pueden arrojar un resultado falso positivo. Por consiguiente, durante el tratamiento con Rocephin la glucosuria debe medirse con métodos enzimáticos.

La ceftriaxona puede ocasionar que ciertos sistemas de control de la glucemia proporcionen valores estimados de glucemia falsamente bajos. Se debe prestar atención a las instrucciones de uso del sistema correspondiente. Dado el caso, se deberá utilizar un método de análisis diferente.

Periodo de validez una vez abierto el envase

Por motivos microbiológicos, las soluciones reconstituidas deben utilizarse inmediatamente después de su preparación.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C, mantener el vial en el embalaje exterior.

Advertencias de uso

Las soluciones reconstituidas deben utilizarse inmediatamente después de su preparación. Dependiendo de la concentración, las soluciones tienen un color entre amarillo pálido y amarillo parduzco. Esta propiedad del principio activo no influye en la eficacia ni en la tolerabilidad del medicamento.

Inyección intramuscular

Para la inyección I.M., se disuelve Rocephin 1 g en 3,5 mL, de una solución de lidocaína al 1 % y se inyecta en un músculo relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en un mismo lugar.

La solución con lidocaína no debe administrarse por vía intravenosa (véase «Contraindicaciones» y «Advertencias y precauciones»).

Inyección intravenosa

Para la inyección I.V. se disuelven Rocephin 1 g en 10 mL, de agua para preparaciones inyectables y se inyectan por vía intravenosa durante un periodo de aplicación de dos a cuatro minutos.

Infusión intravenosa

La infusión debe durar como mínimo 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: Cloruro sódico al 0,9 %, cloruro sódico al 0,45 % + glucosa al 2,5 %, glucosa al 5 %, glucosa al 10 %, dextrano al 6 % en glucosa al 5 %, agua para preparaciones inyectables.

Debido a las posibles incompatibilidades, las soluciones de Rocephin no deben mezclarse con soluciones que contengan otros antibióticos ni administrarse por el mismo tubo. Tampoco deben añadirse a soluciones para infusión distintas de las mencionadas anteriormente.

No obstante, 2 g de ceftriaxona y 1 g de ornidazol son compatibles física y químicamente en una solución salina fisiológica o una solución glucosada de 250 mL.

Para la reconstitución de las ampollas de Rocephin o para la dilución adicional de una ampolla reconstituida para su administración intravenosa no deben utilizarse disolventes que contengan calcio, como solución de Ringer o de Hartmann, ya que pueden formarse precipitados. También pueden formarse precipitados de calcio-ceftriaxona cuando Rocephin se mezcla con una solución que contiene calcio en el mismo equipo de infusión. Rocephin no debe administrarse simultáneamente con soluciones para infusión que contengan calcio, incluidas perfusiones

continuas con calcio, por ejemplo, en el marco de la nutrición parenteral, a través de un conector en Y. No obstante, Rocephin y las soluciones con calcio pueden administrarse consecutivamente en otros pacientes, con la excepción de los recién nacidos, siempre que los equipos de infusión se laven a fondo con una solución compatible entre las perfusiones (véase «Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción»).

**Eliminación del medicamento no utilizado o caducado**

La liberación de preparados farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües y se debe evitar tirarlos a la basura doméstica. Una vez finalizado el tratamiento o en caso de caducidad, los medicamentos no utilizados deben devolverse al lugar de dispensación (médico o farmacéutico) para su correcta eliminación.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 30 de noviembre de 2022