

## 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>	1000,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro y 1 ampolleta de vidrio incoloro con 3,5 mL de diluyente IM. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro y 1 ampolleta de vidrio incoloro con 10,0 mL de diluyente IV.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	1. F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Producto terminado. 2. CENEXI S.A.S, Foutenay-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>	
Cada bulbo contiene:	
Ceftriaxona (eq. a 1193,0 mg* de ceftriaxona sódica 1000,0 mg 3,5 H <sub>2</sub> O)	
*Se añade un 3% de exceso.	
Cada ampolleta de diluyente (IM) contiene:	
Clorhidrato de lidocaína (eq. a 37,3 mg de clorhidrato de lidocaína monohidratada)	35,0 mg
Agua para inyección	3,5 mL
Cada ampolleta de diluyente (IV) contiene:	
Agua para inyección	10,0 mL
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

**Indicaciones terapéuticas:**

Infecciones respiratorias, concretamente neumonía, e infecciones de oído nariz y garganta.

Infecciones abdominales (peritonitis, infecciones de las vías biliares y del tubo gastrointestinal).

Infecciones renales y urinarias.

Infecciones genitales, incluida la gonorrea;

Sepsis;

Infecciones de huesos, articulaciones, partes blandas, piel y heridas;

Infecciones en pacientes con deterioro de la inmunidad;

Meningitis.

Enfermedad de Lyme diseminada (estadios II y III).

Profilaxis perioperatoria de infecciones asociadas a cirugía gastrointestinal, biliar urogenital y ginecológica, pero solo en casos de contaminación posible o confirmada.

Deben seguirse las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de antibióticos, especialmente las recomendaciones de uso para prevenir cualquier aumento de la resistencia a los antibióticos.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad

Rocephin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la ceftriaxona, a cualquiera de los excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas a la penicilina u otros betalactámicos, pueden tener mayor riesgo de presentar hipersensibilidad a la ceftriaxona (véase Advertencias especiales y precauciones de uso).

Para la inyección I.M. de Rocephin, en la que se utiliza un disolvente que contiene lidocaína, se deben descartar primero todas las contraindicaciones de la lidocaína antes de la inyección I.M. de Rocephin (véase «Posología y modo de administración»).

Hipersensibilidad conocida al principio activo lidocaína u otros anestésicos locales del tipo anilida.

Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína no se deben administrar nunca por vía intravenosa.

Trastornos cardíacos de la conducción.

Insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

Lactantes 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 debido al riesgo de encefalopatía bilirrubínica cuando la bilirrubina no se une a la albúmina sérica, debido a la ceftriaxona.

Recién nacidos y soluciones intravenosas que contienen calcio

Rocephin está contraindicado en los recién nacidos ( $\leq 28$  días) que requieren (o se espera que requieran) tratamiento con preparaciones que contengan calcio, incluidas infusiones continuas que contengan calcio, como la nutrición parenteral, debido al riesgo de daño

orgánico mortal en los riñones y los pulmones a causa de la precipitación de sales cálcicas de ceftriaxona.

Se ha notificado un reducido número de casos con desenlace mortal en los que se observó material cristalino en los pulmones y riñones durante la autopsia, en recién nacidos que recibieron Rocephin y soluciones que contenían calcio. En algunos de estos casos, se empleó la misma vía de infusión para Rocephin y soluciones que contienen calcio y, en algunos, se observó un precipitado en la vía de infusión. Se ha notificado al menos una muerte, en un neonato al que se le administraron Rocephin y soluciones que contienen calcio en diferentes momentos y a través de diferentes vías de infusión; durante la autopsia de este neonato, no se observó material cristalino. No se han notificado casos similares en pacientes aparte de los recién nacidos (véase 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 carácter general y no está relacionada específicamente con la administración I.M. de Rocephin.

El disolvente para inyección I.M. de ceftriaxona contiene un anestésico local (lidocaína). Los profesionales sanitarios que administren anestésicos locales deben tener experiencia y estar familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de posibles reacciones adversas (incluida la toxicidad sistémica) y complicaciones. Deben estar inmediatamente disponibles los equipos y medicamentos necesarios para la reanimación.

##### Hipersensibilidad

Al igual que con todos los antibióticos betalactámicos se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones mortales (véase «Efectos indeseables postcomercialización»). En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ceftriaxona e iniciarse las medidas de urgencia oportunas. Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente ha presentado alguna vez una reacción de hipersensibilidad a la ceftriaxona, a otras cefalosporinas o a cualquier otro antibiótico betalactámico. Se debe tener precaución cuando se administre ceftriaxona a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros antibióticos betalactámicos.

Las reacciones de hipersensibilidad (incluido en el choque anafiláctico) pueden estar causadas por la lidocaína (contenida en el disolvente para inyección I.M.).

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el eritema multiforme y la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) en pacientes que recibían tratamiento con antibióticos betalactámicos como Rocephin o ceftriaxona. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden dar lugar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede desembocar en infarto de miocardio. Los primeros síntomas de estas reacciones pueden incluir dolor en el pecho asociado a una reacción alérgica a los antibióticos betalactámicos (véase «Efectos adversos»). En caso de que se produzcan estas reacciones, debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Rocephin y valorar la administración de tratamientos alternativos.

##### Prolongación del tiempo de protrombina

La ceftriaxona puede prolongar el tiempo de protrombina, por lo que debe controlarse en

caso de sospecha de deficiencia de vitamina K.

#### Anemia hemolítica

Se ha observado anemia hemolítica inmunomediada en pacientes tratados con antibióticos del grupo de las cefalosporinas, incluido Rocephin. Se han notificado casos graves de anemia hemolítica, con desenlace mortal, durante el tratamiento tanto en adultos como en niños. Si un paciente desarrolla anemia durante el tratamiento con ceftriaxona, se debe considerar un diagnóstico de anemia asociada a las cefalosporinas e interrumpir el tratamiento con ceftriaxona hasta que se determine la etiología.

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

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

*C. difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de la DACD. Las cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan mayor morbimortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes a las terapias con antimicrobianos y pueden requerir colectomía. Debe valorarse la posibilidad de DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una documentación exhaustiva de los antecedentes médicos, ya que se ha notificado que la DACD se produce hasta dos meses después de la administración con agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, puede ser necesario interrumpir el uso antibióticos en curso no dirigidos contra *C. difficile*. Debe instaurarse una gestión adecuada de líquidos y electrolitos, suplementos proteínicos, tratamiento antibiótico contra de *C. difficile*, y evaluación quirúrgica según esté clínicamente indicado.

Los agentes antimotilidad están contraindicados en este caso.

#### Sobreinfecciones

Durante el uso a largo plazo de Rocephin los microorganismos no sensibles, pueden volverse difíciles de controlar. Por tanto, es esencial una estrecha supervisión del paciente. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

#### Precipitados de calcio-ceftriaxona

Se han identificado precipitados de ceftriaxona cálcica en el examen ecográfico de la vesícula biliar en pacientes tratados con ceftriaxona, especialmente con dosis diarias de 1 g y superiores. La probabilidad de dichos precipitados suele ser más alta en los pacientes pediátricos. Los precipitados desaparecen tras la interrupción del tratamiento con ceftriaxona y rara vez son sintomáticos. En los casos sintomáticos, se recomienda un tratamiento no quirúrgico conservador. Los profesionales sanitarios también deben valorar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con ceftriaxona, basándose en una evaluación individual de la relación beneficio/riesgo.

#### Pancreatitis

Se han notificado casos aislados de pancreatitis, posiblemente debida a colestasis en pacientes tratados con Rocephin. La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de colestasis y barro biliar, p. ej., tratamiento previo extenso, enfermedad grave y nutrición parenteral total. No se puede descartar la posibilidad de que la precipitación inducida por Rocephin en la vesícula biliar actúe como un desencadenante o cofactor.

La ceftriaxona puede impedir que la bilirrubina se una a la albúmina sérica. Por consiguiente el tratamiento de los recién nacidos hiperbilirrubinémicos está contraindicado con (véase «Contraindicaciones»).

## Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía con el uso de ceftriaxona (véase «Efectos indeseables»), especialmente en pacientes de edad avanzada con disfunción renal grave (véase «Posología y modo de administración») o trastornos del sistema nervioso central. Si se sospecha una encefalopatía asociada a la ceftriaxona (p. ej., disminución del nivel de consciencia, alteración del estado mental, mioclonía, convulsiones), se debe valorar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con ceftriaxona.

## Control del hemograma

Se deben realizar hemogramas completos a intervalos regulares durante el tratamiento prolongado.

## Exploraciones complementarias

Resultado falso positivo en la prueba de Coombs, resultado falso positivo en la prueba de galactosemia, resultado falso positivo con métodos no enzimáticos para la determinación de la glucosa.

## Disfunción renal

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

## Recién nacidos, niños y adolescentes

La ceftriaxona no se debe mezclar ni administrar simultáneamente con soluciones que contengan calcio, incluso aunque las soluciones se administren a través de vías de infusión diferentes. Se han descrito casos de reacciones mortales debidas a precipitados de ceftriaxona cálcica en los pulmones y los riñones en recién nacidos, incluso cuando se utilizaron vías de infusión y momentos de administración diferentes para la ceftriaxona y las soluciones que contenían calcio. Por este motivo, no deben administrarse soluciones intravenosas que contengan calcio a los recién nacidos durante al menos las 48 horas después de la última dosis de Rocephin (véase «Contraindicaciones»).

No se han notificado casos de precipitación intravascular de ceftriaxona cálcica después del uso simultáneo de ceftriaxona con soluciones intravenosas que contienen calcio en otros grupos de edad. No obstante, debe evitarse la administración simultánea en todos los pacientes.

## Precauciones relacionadas con la lidocaína (contenida en el disolvente para inyección I.M.)

El riesgo de reacciones adversas graves a los anestésicos locales como la lidocaína, aumenta en las siguientes situaciones:

Pacientes geriátricos.

Pacientes con mala salud general.

Bloqueo atrioventricular (AV) (debido a que los anestésicos locales pueden provocar un retraso en la conducción del impulso).

## Hepatopatía grave

Insuficiencia renal grave.

En estos casos la inyección I.M. de Rocephin (con disolvente lidocaína) debe realizarse con especial precaución.

Los pacientes tratados con antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona) deben mantenerse bajo observación y se debe valorar la monitorización electrocardiográfica, ya que los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Las inyecciones de soluciones que contienen lidocaína en la región de la cabeza y el cuello,

si se administran accidentalmente por vía intraarterial, pueden causar síntomas del sistema nervioso central, incluso con dosis bajas.

Este medicamento contiene 83 mg de sodio por gramo de ceftriaxona, que corresponde al 4,2 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS de 2 g para un adulto.

### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas que son típicas de la administración sistémica de ceftriaxona y que también se pueden presentar con la ceftriaxona después de la administración I.M. (con lidocaína) se enumeran, a continuación, en primer lugar. En la siguiente sección, se describen las reacciones adversas observadas al utilizar lidocaína. No hay datos específicos sobre el uso combinado de ceftriaxona y lidocaína.

Los datos utilizados para determinar la frecuencia de las reacciones adversas a la ceftriaxona proceden de ensayos clínicos. La frecuencia se clasifica utilizando 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Ceftriaxona sin/con lidocaína (contenida en el disolvente para inyección I.M.)

Durante el uso de Rocephin se han observado las siguientes reacciones adversas, que desaparecieron espontáneamente o después de la retirada del medicamento.

**Infecciones e infestaciones**

Poco frecuentes: micosis del aparato genital.

Raros: enterocolitis pseudomembranosa.

Frecuencia no conocida: sobreinfecciones por microorganismos no sensibles.

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

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

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

Frecuencia no conocida: Se han observado casos aislados de agranulocitosis ( $< 500/\text{mm}^3$ ), la mayoría de los cuales aparecieron tras dosis totales  $\geq 20$  g.

Se deben realizar hemogramas a intervalos regulares durante el tratamiento prolongado. Se ha notificado una ligera prolongación del tiempo de protrombina.

**Trastornos del sistema nervioso**

Poco frecuentes: cefalea, mareos.

Raros: encefalopatía.

Frecuencia no conocida: crisis convulsivas.

**Trastornos cardíacos**

Frecuencia no conocida: síndrome de Kounis (véase «Advertencias especiales y precauciones de uso»).

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Raras: broncoespasmo.

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: diarrea, heces blandas.

Poco frecuentes: náuseas, vómitos.

Muy raras: enterocolitis pseudomembranosa.

Frecuencia no conocida: pancreatitis\*, estomatitis, glositis.

\* Posiblemente debido a obstrucción de las vías biliares. La mayoría de los pacientes tenían factores de riesgo de colestasis y barro biliar, p. ej., antes de una cirugía mayor, enfermedad grave o nutrición parenteral total. No se puede descartar la posibilidad de que Rocephin pueda actuar como un desencadenante o cofactor en la formación de precipitados en la vesícula biliar.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: precipitación sintomática de la sal cálcica de la ceftriaxona en la vesícula biliar de niños, colelitiasis reversible en niños. Este trastorno aparece raramente en adultos (véase «Advertencias y precauciones»).

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

Raras: encefalopatía bilirrubínica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción, edema.

Poco frecuentes: Prurito.

Raras: urticaria.

Frecuencia no conocida: 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 notificado casos de precipitación de la ceftriaxona en las vías urinarias, principalmente en niños tratados con dosis altas (p. ej.,  $\geq 80$  mg/kg/día o dosis totales superiores a 10 g) y que tenían otros factores de riesgo (p. ej., deshidratación, obligación de guardar cama, etc.). Este efecto secundario puede ser asintomático o sintomático y puede provocar obstrucción ureteral e insuficiencia renal aguda posrenal, pero generalmente es reversible tras la interrupción del tratamiento con Rocephin.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Raras: edema, escalofríos, reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Reacciones inflamatorias de la pared venosa tras la administración I.V., Estos efectos pueden reducirse al mínimo mediante inyección lenta (durante dos a cuatro minutos).

Efectos indeseables post-comercialización

Frecuencia no conocida: Reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (véase Advertencias especiales y precauciones de uso).

Interacciones con el calcio

Se han realizado dos estudios *in vitro* uno con plasma de adultos y otro con plasma de sangre de cordón umbilical de recién nacidos, para evaluar las interacciones 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 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 plasma de adultos o de 4 mM (16 mg/dL) o mayores en plasma de recién nacidos. Esto puede reflejar la precipitación de ceftriaxona cálcica.

Se ha notificado un pequeño número de casos con desenlace mortal, en los que se observó material cristalino en los pulmones y riñones durante la autopsia, en recién nacidos que recibieron Rocephin y soluciones que contenían calcio. En algunos de estos casos, se empleó la misma vía de infusión para Rocephin y las soluciones que contienen calcio, y en algunos, se observó un precipitado en la vía de infusión. Se ha notificado al menos una muerte, en un neonato al que se le administraron Rocephin y soluciones que contienen calcio en diferentes momentos y a través de diferentes vías de infusión; durante la autopsia de este neonato, no se observó material cristalino. No se han notificado casos similares en pacientes distintos de los recién nacidos (véase también Advertencias especiales y precauciones de uso).

Lidocaína (contenida en el disolvente para inyección I.M.)

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: 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, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: tinnitus.

Poco frecuentes: hiperacusia.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia, hipotensión, hipertensión.

Raras: arritmias, colapso cardiovascular, paro cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: depresión respiratoria, paro respiratoria.

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: fasciculaciones.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema, sensación de frío o calor.

La notificación de sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es muy importante. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/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»).

Para la preparación de las soluciones listas para su uso (I.V., I.M. y para administración en función del peso), véase «Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:»).

#### Posología

Adultos y niños mayores de doce años

La dosis habitual es de 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 una vez al día hasta 4g.

Recién nacidos, lactantes y niños de hasta doce años

Se recomiendan las siguientes pautas posológicas para la administración una vez al día:

Recién nacidos (hasta los 14 días de vida)

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

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

Rocephin está contraindicado en recién nacidos ( $\leq 28$  días) si requieren (o se espera que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas infusiones continuas que contengan calcio, como en la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de la ceftriaxona cálcica (véase «Contraindicaciones»).

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

Una dosis diaria de 20-80 mg por kg.

En los niños con un peso corporal de 50 kg o más, se debe utilizar la dosis habitual para adultos.

Las dosis intravenosas de 50 mg o más por kg de peso corporal en lactantes y niños de hasta 12 años se deben administrar mediante infusión lenta durante al menos 30 minutos. En los recién nacidos, las dosis intravenosas deben administrarse durante 60 minutos para reducir el posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar las dosis de Rocephin en pacientes de 65 años o más, siempre que no haya disfunción renal y hepática grave.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía según la indicación y la evolución de la enfermedad.

Terapia combinada

Se ha demostrado sinergia entre Rocephin y los aminoglucósidos con muchas bacterias gram negativas en condiciones experimentales. Aunque el aumento de la actividad de estas combinaciones no siempre es predecible, se debe valorar su uso en infecciones graves y

potencialmente mortales causadas por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad química entre Rocephin y los aminoglucósidos, los dos medicamentos deben administrarse por separado en las dosis recomendadas.

También se ha observado incompatibilidad química de Rocephin con la administración intravenosa de amsacrina, vancomicina y fluconazol (véase « Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto, Incompatibilidades»).

#### Pautas posológicas especiales

##### Meningitis

En la meningitis bacteriana en lactantes y niños, el tratamiento comienza con dosis de 100 mg/kg (no más de 4 g) una vez al día. En cuanto se haya identificado el microorganismo causal y se haya determinado su sensibilidad, podrá reducirse la dosis según corresponda. Los mejores resultados se han obtenido con las siguientes duraciones del tratamiento:

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

##### Enfermedad de Lyme

La posología para la enfermedad 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.

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

##### Profilaxis perioperatoria

Para evitar las infecciones posoperatorias en intervenciones contaminadas o potencialmente contaminadas, se recomienda una dosis única de 1-2 g de Rocephin, en función del riesgo de infección, 30-90 minutos antes de la operación. En cirugía colorrectal, se ha demostrado la eficacia de la administración de Rocephin con un5-nitroimidazol, p. ej., ornidazol.

##### Pacientes con trastornos renales

No es necesario ajustar la dosis si no hay disfunción hepática. Sin embargo, en caso de insuficiencia renal preterminal (aclaramiento de creatinina < 10 mL/min), la dosis de Rocephin no debe superar los 2 g al día.

La ceftriaxona no se elimina por diálisis peritoneal o hemodiálisis. Por consiguiente los pacientes sometidos a diálisis no requieren dosis suplementarias después de la diálisis. No se debe superarse una dosis diaria de 2 g en los pacientes sometidos a diálisis.

##### Pacientes con trastornos hepáticos

No es necesario ajustar la dosis de Rocephin si no hay disfunción renal.

##### Pacientes con disfunción renal y hepática grave

En pacientes con disfunción renal y hepática grave, se recomienda la monitorización clínica de la toxicidad y la eficacia.

Instrucciones de administración: véase Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto y Advertencias especiales y precauciones de uso.

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

No se ha observado disfunción renal tras la administración concomitante de dosis altas de Rocephin y diuréticos potentes, como la furosemida. Existen datos contradictorios relativos a

un posible aumento de la toxicidad renal de los aminoglucósidos cuando se utilizan con cefalosporinas. En estos casos, deben seguirse estrictamente las recomendaciones sobre la monitorización de las concentraciones de aminoglucósidos y de la función renal en la práctica clínica. No obstante, los dos productos deben administrarse por separado (véase «Incompatibilidades»).

No se ha demostrado ningún efecto similar al disulfiram tras la administración de Rocephin y la ingesta de alcohol. La ceftriaxona no contiene el resto N-metiliotetrazol que podría provocar intolerancia al etanol y problemas hemorrágicos, como ocurre con otras cefalosporinas.

El probenecid no afecta la eliminación de la ceftriaxona.

Los bacteriostáticos pueden interferir negativamente en el efecto bactericida de las cefalosporinas.

Se observaron efectos antagonistas en un estudio *in vitro* de ceftriaxona en combinación con cloranfenicol.

No deben utilizarse disolventes que contengan calcio (p.ej., solución de Ringer o solución de Hartmann) para reconstituir los viales de Rocephin o para diluir adicionalmente un vial reconstituido para administración intravenosa, ya que pueden formarse precipitados. Los precipitados de ceftriaxona cálcica también pueden formarse cuando Rocephin se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma vía de infusión. Rocephin no se debe administrar simultáneamente con soluciones para infusión que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas que contengan calcio, como en la nutrición parenteral a través de un conector en «Y». Sin embargo, en pacientes que no sean recién nacidos, Rocephin y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse consecutivamente si las vías de infusión se lavan a fondo entre infusiones con una solución compatible. Los estudios *in vitro* en los que utilizó plasma de adultos y de sangre de cordón umbilical de recién nacidos demostraron que los recién nacidos tienen un mayor riesgo de precipitación de la ceftriaxona cálcica (véase «Posología y modo de administración» y «Contraindicaciones»).

No se han notificado interacciones entre la ceftriaxona y los productos orales que contienen calcio o entre la ceftriaxona intramuscular y los productos que contienen calcio (intravenosos u orales).

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

Los parámetros de la coagulación se deben supervisar periódicamente y la dosis del anticoagulante se debe ajustar según corresponda, tanto durante como después del tratamiento con ceftriaxona (véase Efectos indeseables).

Interacciones con lidocaína (contenida en el disolvente para inyección I.M.)

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

Interacciones farmacodinámicas: La administración simultánea de fármacos relacionados estructuralmente con anestésicos locales de tipo amida (p. ej., antiarrítmicos como mexiletina o tocainida) puede asociarse a efectos sistémicos aditivos. Por tanto, la inyección I.M. de Rocephin (con disolvente que contiene lidocaína) debe administrarse con especial precaución en pacientes tratados 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.

#### Incompatibilidades

No se debe añadir Rocephin a soluciones que contengan calcio, como la solución de Hartmann o la solución de Ringer (véanse «Contraindicaciones», «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 puede mezclarse únicamente con los medicamentos especificados en «Instrucciones de manipulación».

#### Influencia en los métodos diagnósticos

Durante el tratamiento con Rocephin, la prueba de Coombs puede dar resultados falsos positivos. Rocephin, al igual que otros antibióticos, también puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas de galactosemia.

Asimismo, los métodos no enzimáticos para la determinación de la glucosa en orina pueden dar un resultados falsos positivos. Por este motivo, la determinación de la glucosa en orina durante el tratamiento con Rocephin debe hacerse de forma enzimática.

La ceftriaxona puede causar lecturas erróneamente bajas de glicemia estimada con algunos sistemas de monitorización de la glucemia. Consulte las instrucciones de uso del sistema específico. En caso necesario, deben utilizarse métodos analíticos alternativos.

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

##### Embarazo

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria (véase «Farmacocinética: distribución»). No se dispone de estudios clínicos comparativos. Aunque no se detectaron indicios de teratogenicidad en los estudios preclínicos pertinentes, Rocephin solo debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, si hay una indicación para su uso.

La lidocaína (contenida en el disolvente para inyección I.M.) atraviesa la barrera placentaria, Por lo tanto, la ceftriaxona no debe inyectarse por vía intramuscular durante el embarazo (especialmente durante el primer trimestre). Si el uso de Rocephin es esencial, debe seleccionarse un fármaco que no contenga lidocaína.

El uso de anestésicos locales como la lidocaína durante el parto puede causar reacciones adversas para la madre o en el feto (p. ej., bradicardia).

##### Lactancia

Dado que tanto la ceftriaxona (incluso a concentraciones bajas) y la lidocaína (contenida en el disolvente para la inyección I.M.) se excretan en la leche materna, este producto no debe utilizarse en madres. Cuando el tratamiento sea absolutamente esencial, deberá interrumpirse la lactancia.

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

No se han realizado estudios de interés.

Durante el tratamiento con Rocephin pueden producirse reacciones adversas (p. ej., mareo) que pueden interferir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (véase «Reacciones adversas»). Los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

#### **Sobredosis:**

##### Ceftriaxona:

Las concentraciones plasmáticas excesivas de ceftriaxona no pueden reducirse mediante

hemodiálisis o diálisis peritoneal. Se recomiendan medidas sintomáticas para el tratamiento de los pacientes después de una sobredosis.

Lidocaína (contenida en el disolvente para inyección I.M.):

Las reacciones tóxicas por sobredosis de lidocaína afectan principalmente al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular. La toxicidad en el SNC sigue un curso progresivo, es decir, la intensidad de los síntomas aumenta de forma continuada.

Los síntomas que se enumeran a continuación aparecen inmediatamente (en 1-3 minutos) tras la inyección intravascular accidental, pero solo con un retraso de 20-30 minutos en caso de sobredosis.

Los primeros síntomas de sobredosis son: bostezos, parestesias (principalmente peribucal), aturdimiento, inquietud, mareo, tinnitus, hipoacusia, alteraciones visuales, disartria y ataxia, y náuseas y vómitos. En sobredosis moderadas pueden producirse también espasmos musculares o fasciculaciones con crisis convulsivas generalizadas posteriores, posiblemente seguidas de pérdida de conocimiento, depresión respiratoria y coma.

En casos graves, también puede haber efectos sobre el sistema cardiovascular (normalmente, solo después de la aparición de los síntomas en el SNC). Los síntomas incluyen hipotensión, bradicardia y arritmias. Una sobredosis muy grave puede dar lugar a un bloqueo AV completo y paro cardíaco.

Si hay indicios de toxicidad sistémica aguda, la inyección debe detenerse inmediatamente. No existe un antídoto específico y el tratamiento de la sobredosis es sintomático. En caso de paro cardíaco, está indicada una reanimación cardiopulmonar rápida, incluido el tratamiento de la acidosis.

#### **Propiedades Farmacodinámicas:**

Código ATC: J01DD04

Grupo farmacoterapéutico: J: Antiinfecciosos para uso sistémico, J01: Antibacterianos para uso sistémico, J01D: Otros bacterianos Betalactámicos, J01DD: Cefalosporinas de la tercera generación.

Mecanismo de acción

La eficacia bactericida de la ceftriaxona se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular. La ceftriaxona ejerce una actividad *in vitro* de amplio espectro frente a microorganismos gramnegativos y grampositivos. La ceftriaxona es altamente estable para la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas, tanto penicilinasas como cefalosporinasas de bacterias grampositivas y gramnegativas.

Propiedades Farmacodinámicas:

La ceftriaxona suele ser activa *in vitro* y en infecciones clínicas (véase «Indicaciones»):

	Mediana	
	CIM <sub>50</sub> * (en mg/L)	CIM <sub>90</sub> ** (en mg/L)
Aerobios grampositivos		
<i>Staphylococcus aureus</i> (Sensible a la meticilina)	4	4
Estafilococos, coagulasa-negativos	4	16
<i>Streptococcus pyogenes</i> ( $\beta$ -hemolíticos, grupo A)	0,03	0,03

<i>Streptococcus agalactiae</i> ( $\beta$ -hemolíticos, grupo B)	$\leq 0,06$	0,06
Estreptococos, $\beta$ -hemolíticos (Ni del grupo A ni del grupo B)	$\leq 0,06$	0,06
<i>Streptococcus viridans</i>	0,125	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,06$	0,06

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

\*\* CIM<sub>90</sub> = concentración inhibidora 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>	$\leq 0,25$	0,5
Bacterias de tipo <i>Alcaligenes</i>	$\leq 0,25$	0,5
<i>Borrelia burgdorferi</i>	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	16
Especies de <i>Capnocytophaga</i>	$\leq 0,06$	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>	$\leq 0,06$	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>	$\leq 0,008$	0,06
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,016	0,06
<i>Hafnia alvei</i>	0,125	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$\leq 0,06$	0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>2</sup>	$\leq 0,06$	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

Peptoestreptococos	0,125	1
--------------------	-------	---

La sensibilidad a la ceftriaxona puede determinarse mediante el ensayo de difusión en disco o mediante el ensayo de dilución en agar o caldo, utilizando técnicas normalizadas para el ensayo de sensibilidad, como las recomendadas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). El CLSI estableció los siguientes valores límites interpretativos para los ensayos con ceftriaxona:

	Sensible	Moderadamente sensible	Resistente
Ensayo 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 el disco de ceftriaxona, ya que se ha demostrado, mediante ensayos *in vitro*, que es activo frente determinadas cepas resistentes a los discos de clase cefalosporínica.

En lugar de las recomendaciones del CLSI, pueden utilizarse directrices normalizadas alternativas, como las emitidas por DIN o ICS, para determinar la resistencia.

#### Resistencias

- 1) Algunas cepas aisladas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona debido a la depresión de  $\beta$ -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 *Bacteroides spp.* son resistentes a la ceftriaxona.

Son resistentes muchas cepas de *Bacteroides spp.* productoras de  $\beta$ -lactamasa (en especial, *B. fragilis*).

*Clostridium difficile* es resistente.

Las especies de *Staphylococcus spp* resistentes a la metilina son resistentes a las cefalosporinas, incluida la ceftriaxona. En general, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* y *Listeria monocytogenes* son resistentes.

Muchas cepas de aerobios gramnegativos que poseen múltiples resistencias 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 en animales. Los ensayos clínicos indican 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 inicio rápido y una duración media de acción que bloquea de forma reversible la conducción nerviosa cerca de la zona de inyección. El efecto del anestésico local aparece pocos minutos después de la inyección intramuscular de Rocephin

y dura entre 45 a 60 minutos.

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

La farmacocinética de la ceftriaxona es no lineal. Todos los parámetros farmacocinéticos, excepto la semivida de eliminación, son dependientes de la dosis si se basan en la concentración total (ceftriaxona libre y unida a proteínas), aumentando de forma menos proporcional a la dosis. La ausencia de linealidad se debe a la saturación de la unión a proteínas plasmáticas, por lo que se observa para la ceftriaxona plasmática total, pero no para la ceftriaxona libre (no unida).

**Absorción**

Rocephin se administra en inyección intramuscular o mediante inyección o infusión intravenosa. Tras la inyección I.M. de 1 g de ceftriaxona se alcanzó una concentración plasmática máxima de 81 mg/L al cabo de 2-3 horas. Después de 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 en función al tiempo tras la administración I.V. e I.M. son idénticas. Esto significa que la biodisponibilidad de la ceftriaxona administrada por vía intramuscular es del 100 %.

Tras la administración en bolo intravenoso de 500 mg y 1 g, las concentraciones máximas medias de ceftriaxona son de aproximadamente a 120 y 200 mg/L, respectivamente. Tras la infusión intravenosa de ceftriaxona de 500 mg, 1 g y 2 g de las concentraciones plasmáticas de ceftriaxona son de aproximadamente 80, 150 y 250 mg/L, respectivamente. Tras la inyección intramuscular, las concentraciones plasmáticas medias de ceftriaxona son aproximadamente la mitad de las observadas tras la administración intravenosa de una dosis equivalente.

**Distribución**

El volumen de distribución es de entre 7 y 12 L.

Tras la administración intravenosa, la ceftriaxona se difunde rápidamente en el líquido corporal intersticial, donde las concentraciones bactericidas frente a los microorganismos sensibles se mantienen durante 24 horas.

Tras la administración de una dosis de 1-2 g, la ceftriaxona muestra una buena penetración en los líquidos tisulares y corporales. Las concentraciones superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas de la mayoría de los patógenos se mantienen durante más de 24 horas en más de 60 tejidos o líquidos corporales, incluidos pulmón, corazón, vías biliares, hígado, oído medio, mucosa nasal, hueso, así como el líquido cefalorraquídeo, pleural, sinovial y prostático.

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

**Penetración en tejidos específicos**

La ceftriaxona atraviesa las meninges. La penetración es máxima cuando las meninges están inflamadas. Las concentraciones máximas medias de ceftriaxona (LCR) en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana son de hasta el 25 % de las concentraciones plasmáticas, en comparación con el 2 % de las concentraciones plasmáticas en los pacientes sin inflamación de las meninges. Las concentraciones máximas de ceftriaxona en el LCR se alcanzan aproximadamente 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 no se metaboliza sistemáticamente, sino que la microbiota intestinal la convierte en metabolitos inactivos tras su excreción biliar a la luz intestinal.

#### 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 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 después del nacimiento, la concentración de ceftriaxona libre puede aumentar adicionalmente todavía más por factores como la reducción de la filtración glomerular y la alteración de la unión a proteínas. Durante la infancia, la semivida es menor 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 geriátricos

En las personas mayores de 75 años, la semivida plasmática media es aproximadamente 2-3 veces mayor que en adultos jóvenes sanos.

##### Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal de leve a moderada, se altera mínimamente la farmacocinética de la ceftriaxona. La semivida plasmática aumenta moderadamente (menos del doble) incluso en pacientes con disfunción renal grave.

El aumento moderado de la semivida en los pacientes con insuficiencia renal se explica por un aumento compensatorio del aclaramiento no renal de la fracción libre de ceftriaxona debido a un descenso en la unión a proteínas.

##### Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática, la farmacocinética de la ceftriaxona se altera tan solo mínimamente y la semivida plasmática está tan solo ligeramente aumentada e (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 fármaco. También se produce un aumento del aclaramiento total.

##### Pacientes con disfunción renal y hepática grave

En pacientes con disfunción renal y hepática grave, se recomienda la monitorización clínica de la toxicidad y la eficacia.

Lidocaína (contenida en el disolvente para inyección I.M.) descripción de la farmacocinética en monoterapia

##### Absorción

La lidocaína se absorbe rápidamente, dependiendo de la vascularización de la zona de

inyección.

#### Distribución

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

La lidocaína atraviesa la barrera placentaria. Sin embargo, las concentraciones totales en el feto son menores que en la madre, ya que la unión a las proteínas plasmáticas en el feto que en la madre.

La lidocaína pasa a en la leche materna en cantidades muy bajas.

#### Metabolismo

La lidocaína se metaboliza principalmente en el hígado con la participación de varias enzimas del CYP450 (p. ej., CYP3A4 y CYP1A2). Los principales metabolitos de la lidocaína la son monoetilglicina xilidida, la glicina xilidida, 2,6-dimetilanilina y la 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina. La monoetilglicina xilidida y la glicina xilidida son farmacológicamente activas, pero su actividad es más débil que la del compuesto precursor.

#### Eliminación

La lidocaína experimenta una eliminación predominantemente por vía renal, recuperándose aproximadamente un 73 % de la dosis administrada en la orina en forma del metabolito 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina. Solo el 3 % de la lidocaína se excreta inalterada por vía renal..

El aclaramiento plasmático de la lidocaína tras la administración de una inyección intravenosa rápida es de 9 a 10 mL/min/kg.

Después de la inyección intravenosa rápida de lidocaína, la semivida de eliminación fue de 1,5-2 horas, y la de los metabolitos activos de hasta 10 horas. La glicina xilida puede acumularse tras la acumulación a largo plazo.

#### 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:** La semivida de la lidocaína tras la administración intravenosa aumentó aproximadamente el triple en pacientes con disfunción hepática.

**Disfunción renal:** La disfunción renal (ClCr de 30 a 60 mL/min) no afecta a la farmacocinética de la lidocaína, pero puede aumentar la acumulación del metabolito glicina xilidida. En pacientes con disfunción renal grave (ClCr < 30 mL/min), el aclaramiento de la lidocaína se redujo aproximadamente a la mitad y su semivida prácticamente se duplicó.

La lidocaína es dializable.

#### Datos preclínicos

##### Ceftriaxona

##### Genotoxicidad

La ceftriaxona no fue mutágena in vitro en cultivos de células bacterianas y de mamíferos in vitro, ni clastogénica en el ensayo de micronúcleos de ratón in vivo.

##### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para determinar el potencial carcinogénico de Rocephin.

#### Deterioro de la fertilidad

No se observaron efectos en la fertilidad masculina ni femenina en los estudios con ratas.

#### Toxicidad para la función reproductora

No se observaron efectos embriotóxicos ni teratógenos en los estudios realizados en ratones, ratas y monos.

Lidocaína (contenida en el disolvente para inyección I.M.)

#### Mutagenicidad, carcinogenicidad

La lidocaína no mostró potencial genotóxico en estudios de mutagenicidad. Sin embargo, hay indicios de que el metabolito 2,6 xilidina tiene propiedades mutágenas y potencial oncogénico (tumores principalmente en la cavidad nasal). No está clara la relevancia de estos hallazgos para el ser humano. Por consiguiente, la lidocaína no debe administrarse a largo plazo ni a dosis elevadas.

#### Toxicidad para la función reproductora

En un estudio en ratas macho y hembra, se administraron por vía oral 30mg/kg/día de lidocaína durante 8 meses. No se hallaron indicios de toxicidad para la función reproductora en las crías en el momento del destete.

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

##### Precauciones especiales de conservación

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

##### Instrucciones de manipulación

El color de las soluciones reconstituidas varía entre amarillo pálido y pardo-amarillento, dependiendo de la concentración. Esta característica del principio activo no es significativa para la eficacia o la tolerabilidad del fármaco.

##### Inyección intramuscular

Para la inyección I.M., Rocephin 1 g se disuelve en 3,5 mL de una solución de lidocaína al 1 % y se inyecta en el centro de una masa muscular relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en una zona.

La solución que contiene lidocaína nunca debe administrarse por vía intravenosa (véase «Contraindicaciones» y «Advertencias y precauciones»).

##### Inyección intravenosa

Para la inyección I.V. Rocephin 1 g se disuelve en 10 mL de agua para preparaciones inyectables y se inyectan por vía intravenosa durante un periodo de aplicación de 2 a 4 minutos.

##### Infusión intravenosa

La infusión debe durar al menos 30 minutos. Para la infusión I.V. se disuelven 2 g de Rocephin en 40 mL de una de las siguientes soluciones para infusión sin calcio: solución salina al 0,9 %, solución salina al 0,45 % + glucosa al 2,5 %, solución glucosada al 5 %, solución glucosada 10 %, dextrano al 6 % en solución glucosada al 5 %, agua para preparaciones inyectables.

Debido a las posibles incompatibilidades, las soluciones de Rocephin no deben mezclarse con otras soluciones que contengan otros antibióticos, ni tampoco deben formar parte de las mismas. De igual modo, 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..

No deben utilizarse disolventes que contengan calcio (p. ej., solución de Ringer o solución de Hartmann) para reconstituir los viales de Rocephin o para diluir adicionalmente un vial reconstituido para administración intravenosa, ya que pueden formarse precipitados. Los precipitados de ceftriaxona cálcica también pueden formarse cuando Rocephin se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma vía de infusión. Rocephin no se debe administrar simultáneamente con soluciones para infusión que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas que contengan calcio, como en nutrición parenteral a través de un conector en «Y». Sin embargo, en pacientes que no sean recién nacidos, Rocephin y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse consecutivamente si las vías de infusión se lavan a fondo entre infusiones con una solución compatible (véanse «Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción»).

Posología basada en el peso

El volumen de desplazamiento de 1 g de polvo sódico de ceftriaxona en agua para preparaciones inyectables y en solución de clorhidrato de lidocaína al 1 % es de aproximadamente 0,71 ml. Para adaptarse a la posología basada en el peso (especialmente en niños de hasta 12 años), se debe ajustar el volumen de disolvente si solo se mide y administra parte de la solución total. Consulte la Tabla 1 a continuación para preparar una solución final a una concentración especificada.

**Tabla 1. Resumen de los volúmenes necesarios para obtener las concentraciones de reconstitución necesarias**

<b>Soluciones para inyección intramuscular</b>			
<b>Producto de Rocephin (contenido nominal)</b>	<b>Añadir un volumen de solución de lidocaína al 1 %:</b>	<b>Solución inyectable resultante</b>	
		<b>Volumen aproximado</b>	<b>Concentración</b>
1 g	2,9 mL	3,6 mL	285 mg/mL
<b>Soluciones para inyección intravenosa</b>			
<b>Producto de Rocephin (contenido nominal)</b>	<b>Añadir un volumen de agua para preparaciones inyectables:</b>	<b>Solución inyectable resultante</b>	
		<b>Volumen aproximado</b>	<b>Concentración</b>
1 g	9,4 mL	10,1 mL	100 mg/mL

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 el desagüe ni tirarse a la basura. Cualquier medicamento que no se haya utilizado al final tratamiento o en la fecha de caducidad debe devolverse en su envase original al lugar de suministro para su correcta eliminación

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de diciembre de 2024.