
Rocephin[®]

Ceftriaxona

Mayo de 2023

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Cefalosporinas de tercera generación

Código ATC: J01DD04.

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo para solución para infusión.

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Polvo para solución inyectable:

- Inyección intramuscular (i.m.).
- Inyección intravenosa (i.v.).

Polvo para solución para infusión:

- Infusión intravenosa.

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

No procede.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: ceftriaxona en la forma de sal disódica.

Viales con 0,25 g, 0,5 g, 1 g o 2 g de ceftriaxona en polvo.

Excipientes: Agua para inyectables

Rocephin contiene aproximadamente 83 mg (3,6 mEq) de sodio por gramo de ceftriaxona.

Disolvente para administración parenteral (cuando se suministra con Rocephin): La ampolla de disolvente para inyección i.v. contiene agua estéril para inyectables. La ampolla de disolvente para inyección i.m. contiene solución de clorhidrato de lidocaína al 1%. Un mililitro de disolvente para inyección i.m. contiene 10,66 mg de clorhidrato de

lidocaína monohidrato, equivalentes a 10 mg de clorhidrato de lidocaína anhidro (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Rocephin está indicado para infecciones por microorganismos sensibles a la ceftriaxona, por ejemplo:

- sepsis;
- meningitis;
- borreliosis de Lyme diseminada (fases precoz y tardía de la enfermedad);
- infecciones abdominales (peritonitis, infecciones biliares y gastrointestinales);
- infecciones de huesos, articulaciones, tejidos blandos, piel y heridas;
- infecciones en pacientes con alteración de los mecanismos de defensa;
- infecciones renales y urinarias;
- infecciones respiratorias, en particular neumonías e infecciones de garganta, nariz y oídos;
- infecciones genitales, incluida la gonorrea.

Además, profilaxis antiinfecciosa en el perioperatorio.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Indicaciones generales

Dosis habitual

Adultos y niños mayores de 12 años

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

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía según la evolución de la enfermedad. Como ocurre con los tratamientos antibióticos en general, la administración de Rocephin debe mantenerse durante un mínimo de 48-72 horas después de que el paciente ya no presente fiebre o se haya demostrado la erradicación bacteriana.

Rocephin (RO0139904)

CDS 10.0

Politerapia

En condiciones experimentales se ha evidenciado un efecto sinérgico entre Rocephin y los aminoglucósidos frente a numerosas bacterias gramnegativas. Aunque no siempre se obtiene una mayor actividad con estas combinaciones, debe considerarse su idoneidad en las infecciones graves o potencialmente mortales por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad química entre Rocephin y los aminoglucósidos, deben administrarse por separado y en las dosis recomendadas.

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

Forma de administración

En general, las soluciones deben usarse inmediatamente después de prepararlas.

Las soluciones reconstituidas mantienen su estabilidad física y química durante 6 horas a temperatura ambiente (o 24 horas en un refrigerador a 2-8 °C). Su color oscila entre amarillo claro y ámbar, dependiendo de la concentración y del tiempo de conservación. La coloración de las soluciones carece de importancia en lo que respecta a la eficacia y la tolerabilidad del medicamento.

Inyección intramuscular

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

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

Inyección intravenosa

Para la inyección i.v., se disuelven 250 mg o 500 mg de Rocephin en 5 ml, y 1 g de Rocephin en 10 ml de agua estéril para inyectables, según los volúmenes definidos en la tabla 1. La inyección i.v. debe administrarse en 2-4 minutos.

Infusión intravenosa

Rocephin (RO0139904)

CDS 10.0

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

No deben utilizarse diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir los viales de Rocephin o para subdiluir un vial reconstituido para administración i.v., ya que podrían formarse precipitados. También pueden formarse precipitados de ceftriaxona cálcica si se mezcla Rocephin con soluciones que contengan calcio en la misma vía de administración i.v. Rocephin no debe administrarse simultáneamente con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Rocephin puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si las vías de infusión se lavan a fondo, entre las infusiones, con un líquido compatible (v. *2.3 Contraindicaciones*, *2.4.1 Advertencias y precauciones generales* y *2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Posología dependiente del peso corporal

El volumen de desplazamiento de la ceftriaxona sódica en polvo en agua para preparaciones inyectables y en solución de clorhidrato de lidocaína al 1 % es de aproximadamente 0,71 ml por gramo nominal de ceftriaxona en polvo. Esto requiere la adición de un cierto volumen de disolvente para facilitar una posología dependiente del peso corporal (principalmente en niños de hasta 12 años) si solo se mide y administra una parte de la solución total. Para preparar una solución final con la concentración especificada, véase la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1 Resumen de los volúmenes necesarios para obtener las concentraciones de reconstitución necesarias (para una posología dependiente del peso corporal)

Soluciones para inyección intramuscular			
Producto Rocephin (contenido nominal)	Añadir un volumen de solución de lidocaína al 1% de:	Solución inyectable resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
250 mg	1,9 ml	2,1 ml	125 mg/ml
500 mg	1,7 ml	2,1 ml	250 mg/ml
1 g	2,9 ml	3,6 ml	285 mg/ml
Soluciones para inyección intravenosa			
Producto Rocephin (contenido nominal)	Añadir un volumen de agua para preparaciones inyectables de:	Solución inyectable resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
250 mg	4,9 ml	5,1 ml	50 mg/ml
500 mg	4,7 ml	5,1 ml	100 mg/ml
1 g	9,4 ml	10,1 ml	100 mg/ml
Soluciones para infusión intravenosa			
Producto Rocephin (contenido nominal)	Añadir un volumen de solución para infusión sin calcio de:	Solución para infusión resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
2 g	39 ml	40,4 ml	50 mg/ml

Uso en pediatría

Neonatos, lactantes y niños ≤12 años

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

Neonatos (hasta 14 días): 20-50 mg/kg una vez al día (1 v/d). La dosis diaria no debe sobrepasar los 50 mg/kg.

Rocephin está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica) (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

Rocephin está contraindicado en los neonatos (≤28 días) si necesitan —o se supone que necesitarán— tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

Neonatos, lactantes y niños (de 15 días a 12 años): 20-80 mg/kg 1 v/d.

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

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

Meningitis

En las meningitis bacterianas en *lactantes y niños*, el tratamiento se inicia con 100 mg/kg (sin sobrepasar los 4 g) 1 vez al día. Tan pronto como se identifique el microorganismo causal y se determine su sensibilidad, se puede reducir la dosis como corresponda. Está demostrada la eficacia de los siguientes períodos de tratamiento:

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

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Rocephin en los pacientes ≥65 años, siempre y cuando no presenten concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis, siempre y cuando la función hepática no esté alterada. Únicamente en los pacientes con insuficiencia renal preterminal (aclaramiento de creatinina [ClCr] <10 ml/min) la dosis diaria de Rocephin no debe ser superior a 2 g. La ceftriaxona no se elimina mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. En los pacientes dializados no es preciso administrar una dosis suplementaria después de la diálisis.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal y hepática de carácter grave

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

Borreliosis de Lyme

Dosis de 50 mg/kg hasta un máximo de 2 g en niños y adultos, 1 vez al día durante 14 días.

Gonorrea (cepas productoras y no productoras de penicilinasa)

Una dosis i.m. única de 250 mg.

Profilaxis perioperatoria

Una dosis única de 1-2 g, según el riesgo de infección, 30-90 minutos antes de la intervención quirúrgica. En la cirugía colorrectal ha demostrado ser eficaz la administración de Rocephin, solo o asociado —en administración por separado (v. 2.2 *Posología y forma de administración*)— a un derivado 5-nitroimidazólico, como el ornidazol.

2.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

Rocephin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la ceftriaxona, a cualquiera de sus excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la penicilina

Rocephin (RO0139904)

CDS 10.0

o a otros betalactámicos pueden tener mayor riesgo de hipersensibilidad a la ceftriaxona (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Hipersensibilidad*).

Lidocaína

Antes de la inyección i.m. de ceftriaxona, cuando se use una solución de lidocaína como disolvente, se debe descartar que existan contraindicaciones para usar la lidocaína (v. 2.2 *Posología y forma de administración*). Véase el apartado de contraindicaciones de la ficha técnica de la lidocaína. Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína nunca deben administrarse por vía i.v.

Neonatos prematuros

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

Neonatos con hiperbilirrubinemia

Los neonatos con hiperbilirrubinemia no deben ser tratados con ceftriaxona. En estudios *in vitro* se ha evidenciado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión a la albúmina sérica, con el consiguiente riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.

Neonatos y soluciones i.v. que contienen calcio

Rocephin está contraindicado en los neonatos (≤ 28 días) si necesitan —o se supone que necesitarán— tratamiento con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica (v. 2.2 *Posología y forma de administración* y 2.4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Se ha notificado un pequeño número de casos con desenlace mortal en neonatos que habían recibido Rocephin y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía intravenosa de infusión para Rocephin y los líquidos con calcio, y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión i.v. Se ha descrito al menos el fallecimiento de un neonato al que se le habían administrado Rocephin y líquidos con calcio en diferentes momentos y por vías intravenosas distintas; en este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en pacientes que no fueran neonatos (v. 2.6.2 *Experiencia poscomercialización*).

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales (v. 2.6.2 *Experiencia poscomercialización*). En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se suspenderá inmediatamente el tratamiento con ceftriaxona y se adoptarán las medidas de urgencia pertinentes. Antes de comenzar el tratamiento, se debe determinar si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la ceftriaxona, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de betalactámico. Se debe actuar con cautela si se administra ceftriaxona a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros betalactámicos.

Anemia hemolítica

Se han observado casos de anemia hemolítica de origen inmunitario en pacientes tratados con antibacterianos cefalosporínicos, incluido Rocephin. Se han descrito casos graves de anemia hemolítica, algunos de ellos mortales, durante el tratamiento tanto de adultos como de niños. Si un paciente desarrolla anemia durante el tratamiento con ceftriaxona, se debe plantear el diagnóstico de anemia asociada a cefalosporinas y retirar la ceftriaxona hasta que se haya determinado la causa.

Diarrea por *Clostridium difficile* (DCD)

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

C. difficile produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de la DCD. Las cepas de *C. difficile* con sobreproducción de toxinas incrementan la morbimortalidad, toda vez que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y hacer necesaria una colectomía. La posibilidad de DCD se considerará en todos los pacientes que presenten diarrea después de un tratamiento antibiótico. Debe realizarse una anamnesis detallada, pues se han descrito casos de DCD que tuvieron lugar 2 meses después de administrar antibacterianos.

Rocephin (RO0139904)

CDS 10.0

Si se sospecha o confirma una DCD, quizá sea necesario suspender el tratamiento antibiótico que se está administrando y que no actúa contra *C. difficile*. Se procederá a aplicar el tratamiento adecuado con reposición hidroelectrolítica, reposición proteínica, antibióticos contra *C. difficile* y una evaluación quirúrgica de acuerdo con la situación clínica.

Sobreinfección

Se puede producir una sobreinfección por microorganismos resistentes, como con cualquier otro antibacteriano.

Precipitados de ceftriaxona cálcica

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

En los datos científicos disponibles no se describe ningún caso de precipitación intravascular en los pacientes —con la excepción de los neonatos— tratados con ceftriaxona y soluciones u otros productos que contenían calcio. No obstante, en ningún paciente debe mezclarse o administrarse la ceftriaxona con soluciones que contengan calcio, ni siquiera por vías de infusión diferentes (v. 2.3 *Contraindicaciones* para obtener más información sobre los neonatos, 2.8 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción* y 2.6.2 *Experiencia poscomercialización*).

Pancreatitis

En raras ocasiones se han descrito casos de pancreatitis, posiblemente debida a obstrucción biliar, en pacientes tratados con Rocephin. La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de estasis biliar y sedimentos biliares, como tratamiento importante anterior, enfermedad grave o nutrición parenteral total. No cabe excluir, sin embargo, que la ceftriaxona haya intervenido en la precipitación biliar como factor desencadenante o como cofactor.

Pacientes pediátricos

Rocephin (RO0139904)

CDS 10.0

Se ha demostrado la seguridad y la eficacia de Rocephin en neonatos, lactantes y niños con las dosis indicadas en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*. En diversos estudios se ha evidenciado que la ceftriaxona —al igual que otras cefalosporinas— puede desplazar a la bilirrubina de la unión a la albúmina sérica.

Rocephin no debe utilizarse en neonatos, sobre todo prematuros, que corran el riesgo de presentar una encefalopatía bilirrubínica (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

Control del hemograma

En los tratamientos prolongados conviene realizar periódicamente un hemograma completo.

Influencia en las pruebas de diagnóstico

En los pacientes tratados con Rocephin, se pueden obtener resultados falsamente positivos en la prueba de Coombs. Rocephin, al igual que otros antibióticos, puede dar lugar a resultados falsamente positivos en la prueba de la galactosemia.

También pueden obtenerse resultados falsamente positivos en las pruebas no enzimáticas de determinación de la glucosa, por lo que durante el tratamiento con Rocephin la determinación de la glucosa en la orina se hará enzimáticamente.

La presencia de ceftriaxona puede reducir falsamente los valores de glucemia calculados que se obtienen con algunos medidores de la glucemia. Deben consultarse las instrucciones de uso de cada sistema, y se utilizarán métodos de análisis alternativos si fuera preciso.

2.4.2 Abuso y dependencia de fármacos

No procede.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

V. 3.3.3 Trastornos de la fecundidad.

2.5.2 Embarazo

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. No se ha determinado la seguridad de Rocephin en el embarazo en el ser humano. En estudios de reproducción en animales no se han observado embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad ni efectos adversos en la fecundidad de machos o hembras ni en el desarrollo perinatal y posnatal. En los primates tampoco se ha observado embriotoxicidad ni teratogenicidad.

2.5.3 Lactancia

En el ser humano, la ceftriaxona se elimina en la leche materna en pequeñas concentraciones. Se aconseja actuar con suma cautela cuando Rocephin se administre a mujeres lactantes.

2.5.4 Uso en pediatría

V. 2.2 Pautas posológicas especiales.

2.5.5 Uso en geriatría

V. 2.2 Pautas posológicas especiales.

2.5.6 Insuficiencia renal

V. 2.2 Pautas posológicas especiales.

2.5.7 Insuficiencia hepática

V. 2.2 Pautas posológicas especiales.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tabla 2) se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rocephin en ensayos clínicos

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Eosinofilia	Frecuente
Leucopenia	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente
Granulocitopenia	Poco frecuente
Anemia	Poco frecuente
Coagulopatía	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Frecuente
Deposiciones blandas	Frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Flebitis	Poco frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección	Poco frecuente
Pirexia	Poco frecuente
Edema	Rara
Escalofríos	Rara
Trastornos hepatobiliares	
Enzima hepática aumentada	Frecuente
Infecciones e infestaciones	
Infección genital fúngica	Poco frecuente
Colitis pseudomembranosa	Rara
Exploraciones complementarias	

Rocephin (RO0139904)
CDS 10.0

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Creatinina en sangre aumentada	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Poco frecuente
Mareo	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Hematuria	Rara
Glucosuria	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Broncoespasmo	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	Frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Rara

2.6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Rocephin. Dado que estos eventos notificados proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Efectos secundarios generales

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, estomatitis y glositis.

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

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

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones, encefalopatía.

Se han notificado casos de encefalopatía reversible con el uso de cefalosporinas, incluida la ceftriaxona, en particular cuando se administran dosis altas a pacientes con

Rocephin (RO0139904)

CDS 10.0

insuficiencia renal y otros factores predisponentes, como la edad avanzada y los trastornos preexistentes del sistema nervioso central

Infecciones e infestaciones: Sobreinfección.

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

Interacción con el calcio

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

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

Se han notificado casos de precipitación de la ceftriaxona en las vías urinarias, principalmente en niños tratados con dosis altas (por ejemplo: ≥ 80 mg/kg/día) o dosis totales >10 g y que tenían otros factores de riesgo (por ejemplo: deshidratación, encamamiento). Este evento puede ser asintomático o sintomático y puede dar lugar a una obstrucción ureteral e insuficiencia renal aguda posrenal, aunque suele revertir al suspender la administración de Rocephin.

Efectos secundarios locales

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

Exploraciones complementarias: Resultados falsamente positivos en la prueba de Coombs, la prueba de la galactosemia y los métodos no enzimáticos de determinación de la glucosa.

2.7 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, la concentración de ceftriaxona no puede reducirse por hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existen antídotos específicos. El tratamiento de una sobredosis debe ser sintomático.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Hasta la fecha, no se ha observado ningún caso de alteración de la función renal después de la administración concomitante de dosis elevadas de Rocephin y diuréticos potentes (por ejemplo: furosemida). Existen pruebas contradictorias respecto a la posibilidad de que aumente la toxicidad renal de los aminoglucósidos cuando se utilizan junto con cefalosporinas. En tales casos, se debe observar estrictamente la recomendación de vigilar la concentración de aminoglucósidos y la función renal en la práctica clínica. No se ha demostrado un efecto similar al del disulfiram con la ingestión de alcohol tras la administración de Rocephin. La ceftriaxona no contiene el grupo N-metiltiotetrazólico asociado a la posible intolerancia al etanol y a los problemas de sangrado de algunas cefalosporinas. El probenecid no afecta a la eliminación de Rocephin. En un estudio *in vitro* se han observado efectos antagónicos con la asociación de cloranfenicol y ceftriaxona.

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

No deben utilizarse diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir los viales de Rocephin o para subdiluir un vial

reconstituido para administración i.v., ya que podrían formarse precipitados. También pueden formarse precipitados de ceftriaxona cálcica si se mezcla Rocephin con soluciones que contengan calcio en la misma vía de administración i.v. Rocephin no debe administrarse simultáneamente con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Rocephin puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si las vías de infusión se lavan a fondo, entre las infusiones, con un líquido compatible. Estudios *in vitro* con plasma de adultos y de neonatos procedente de sangre de cordón umbilical han demostrado que el riesgo de precipitados de ceftriaxona cálcica es mayor en los neonatos (v. 2.2 *Posología y forma de administración* y 2.3 *Contraindicaciones*).

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

La eficacia bactericida de la ceftriaxona se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. La ceftriaxona es activa *in vitro* frente a una amplia variedad de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Es muy estable ante la mayor parte de las β -lactamasas (tanto penicilinasas como cefalosporinasas) de las bacterias grampositivas y gramnegativas. La ceftriaxona suele ser activa frente a los microorganismos que se indican a continuación, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas (v. 2.1 *Indicaciones terapéuticas*).

Aerobios grampositivos

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

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

Aerobios gramnegativos

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

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

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

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

Anaerobios

Bacteroides spp. (sensibles a la bilis)*, *Clostridium* spp. (excepto *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (otras especies), *Gaffkia anaerobica* (antiguamente *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

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

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

Rocephin (RO0139904) CDS 10.0

Clostridium difficile es resistente.

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

	Sensible	Moderadamente sensible	Resistente
<u>Prueba de dilución</u> , concentración inhibidora en mg/l	=8	16-32	=64
<u>Prueba de difusión</u> (disco con 30 µg de ceftriaxona), diámetro de la zona de inhibición en mm	=21	20-14	=13

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

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

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

3.2.1 Absorción

Rocephin se administra en inyección intramuscular o en inyección o infusión i.v.

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

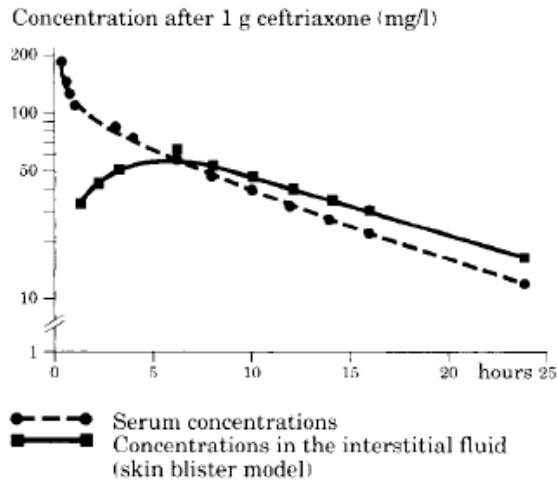
Después de la administración de una inyección i.v. rápida de ceftriaxona de 500 mg y 1 g, la media de la concentración plasmática máxima de la ceftriaxona es de unos 120 mg/l y 200 mg/l, respectivamente. Tras la administración en infusión i.v. de ceftriaxona en dosis de 500 mg, 1 g y 2 g, la concentración plasmática de ceftriaxona es de unos 80 mg/l, 150 mg/l y 250 mg/l, respectivamente. Después de la inyección i.m., la media de la concentración plasmática máxima de la ceftriaxona es aproximadamente la mitad de la observada cuando se administra por vía i.v. una dosis equivalente.

3.2.2 Distribución

El volumen de distribución de la ceftriaxona es de 7-12 l. La ceftriaxona ha demostrado una excelente penetración en los tejidos y los líquidos corporales con dosis de 1-2 g. En más de 60 tejidos o líquidos corporales (por ejemplo: pulmón, corazón, hígado y vías biliares, amígdalas, oído medio y mucosa nasal, huesos, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, secreción prostática y líquido sinovial) se detectan durante más de 24 horas concentraciones muy superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los microorganismos patógenos.

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

Rocephin (RO0139904) CDS 10.0



De arriba abajo: Concentration after 1 g ceftriaxone (mg/l) = Concentración tras administrar 1 g de ceftriaxona (mg/l); hours = horas; Serum concentrations = Concentraciones séricas; Concentrations in the interstitial fluid (skin blister model) = Concentraciones en el líquido intersticial (modelo de ampolla cutánea).

Unión a las proteínas

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

Penetración en determinados tejidos

La ceftriaxona atraviesa las meninges, sobre todo cuando están inflamadas. La media de la concentración máxima de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con meningitis bacteriana es $\leq 25\%$ de la concentración plasmática, en comparación con el 2% de la concentración plasmática en pacientes sin inflamación meníngea. La concentración máxima de ceftriaxona en el LCR se alcanza aproximadamente 4-6 horas después de la inyección i.v.

La ceftriaxona atraviesa también la barrera placentaria y se excreta en la leche materna en baja concentración.

3.2.3 Metabolismo

La ceftriaxona no se metaboliza sistémicamente, sino que la flora intestinal la convierte en metabolitos inactivos.

3.2.4 Eliminación

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

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

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

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

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

Población geriátrica

En los ancianos mayores de 75 años, la semivida media de eliminación suele ser aproximadamente 2-3 mayor que en los adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

En los pacientes con *disfunción hepática*, la farmacocinética de la ceftriaxona apenas cambia, y la semivida de eliminación aumenta solo ligeramente (menos de 2 veces).

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

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos preclínicos —basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis única y toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad o toxicidad para la función reproductora— no revelaron riesgos especiales para el ser humano.

3.3.1 Carcinogenicidad

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

3.3.2 Genotoxicidad

No se han encontrado indicios de mutagenicidad *in vitro* o *in vivo*.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

No se ha detectado ningún efecto en la fecundidad masculina o femenina.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

En estudios de reproducción en animales no se ha observado embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad ni efectos adversos en el desarrollo perinatal y posnatal. En los primates tampoco se ha observado embriotoxicidad ni teratogenicidad.

3.3.5 Otros efectos

No procede.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

- No debe conservarse a más de 30 °C; manténgase el vial en el envase externo. Las soluciones reconstituidas permanecen física y químicamente estables durante 6 horas a temperatura ambiente (o 24 horas en el refrigerador a 2-8 °C).
- Mantenga el vial o el envase en la caja de cartón para protegerlo de la luz.

Rocephin (RO0139904)
CDS 10.0

Periodo de validez

Conforme al registro local

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Instrucciones para la reconstitución: V. 2.2 Posología y forma de administración

Presentación: Descrita de conformidad con los requisitos locales.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

Eliminación de las jeringas y agujas

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes medicinales, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.
- Mantenga ese recipiente fuera del alcance de los niños.

El medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

4.3 PRESENTACIÓN COMERCIAL

Caja de cartón x 1 vial con 1 g de ceftriaxona y 1 ampolla con 10 ml de solvente + inserto.

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Información de mayo 2023

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A. Basilea, Suiza por F. Hoffmann-La Roche S.A. Kaiseraugst, Suiza.

Importado por Roche Ecuador S.A Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Rocephin (RO0139904)
CDS 10.0

Venta bajo receta médica.