
Rocephin® 1g IM

Polvo y Disolvente para Solución inyectable



Ceftriaxona

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Cefalosporinas de tercera generación / Antibacterianos para uso sistémico.

ATC: Código ATC: J01DD04

1.2 Vía de administración

- Inyección intramuscular (i.m.).

1.3 Forma farmacéutica

Polvo y Disolvente para solución inyectable

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: ceftriaxona en la forma de sal disódica. Viales con 1 g de ceftriaxona en polvo.

Disolvente: ampolla de 3,5 ml que contiene 35 mg de clorhidrato de Lidocaína.

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

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la ceftriaxona, tales como:

- las infecciones del aparato respiratorio, en particular las neumonías, así como las infecciones de la vía respiratoria superior;
- las infecciones abdominales (peritonitis, infecciones del tracto biliar y del tracto gastrointestinal);
- las infecciones renales y del tracto urinario;
- las infecciones de órganos genitales, incluyendo gonorrea;
- la septicemia;
- las infecciones de huesos, articulaciones, tejidos blandos, e infecciones de heridas;
- las infecciones en pacientes con defensas inmunitarias debilitadas;
- la meningitis
- la enfermedad de Lyme diseminada (estadios II y III).

Profilaxis perioperatoria de infecciones en caso de intervenciones del tracto gastrointestinal, biliar, genitourinario, pero solo en el caso de contaminación potencial o segura.

Deben ser contempladas las recomendaciones oficiales concernientes al uso apropiado de los antibióticos, particularmente las recomendaciones de uso destinadas a impedir el aumento de la resistencia a los antibióticos

2.2 Dosis y forma de administración

Para la administración intramuscular (i.m.), es utilizado un disolvente a base de lidocaína. Por lo

tanto, antes de la inyección i.m. de ceftriaxona se debe descartar cualquier contraindicación a la lidocaína (véase la sección 2.3).

No se debe utilizar diluyentes que contienen calcio, como solución de lactato Ringer o solución de Hartmann para reconstituir Ceftriaxona, ya que se puede producir precipitado.

Dosificación:

Adultos y niños mayores de doce años

En general, 1 - 2 g de Rocephin una vez al día (cada 24 horas). Para infecciones severas o en presencia de gérmenes moderadamente sensibles, la dosis única diaria puede ser incrementada a 4 g.

Recién nacidos, infantes y niños hasta doce años de edad

Los siguientes esquemas posológicos aplican a la dosis única diaria:

Recién nacidos (hasta 14 días de edad)

Una dosis diaria de 20 - 50 mg/kg de peso corporal; no exceder 50 mg por kg.

Rocephin está contraindicado en infantes prematuros hasta una edad post menstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad postnatal) (véase la sección 2.3)

Rocephin está contraindicado en neonatos (≤ 28 días), que necesitan (o es probable que necesiten) ser tratados con soluciones que contienen calcio intravenoso, incluyendo infusiones continuas con contenido de calcio, por ejemplo, en el contexto de nutrición parenteral, por el riesgo de formación de precipitados de calcio - ceftriaxona (véase la sección 2.3).

Infantes, Lactantes y Niños (de 15 días a 12 años de edad)

Una dosis diaria de 20 - 80 mg/kg.

En niños con peso de 50 kg o más puede ser utilizada la posología usual para adultos.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la posología de Rocephin en pacientes ≥ 65 años, siempre y cuando no exista insuficiencia severa de la función renal y hepática.

Duración del tratamiento

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

Terapia en combinación

Ha sido demostrado experimentalmente un sinergismo entre Rocephin y aminoglicósidos en lo concerniente a muchas bacterias Gram negativas. Aunque no siempre es predecible el aumento de la eficacia de tales combinaciones, es conveniente considerar la combinación en infecciones severas, amenazadoras de la vida, por microorganismos tales como *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad química entre Rocephin y aminoglicósidos, los dos fármacos deben ser administrados separadamente y administrados a la dosis respectiva recomendada.

Instrucciones especiales de dosificación

Meningitis

En el caso de meningitis bacteriana en infantes y niños, el tratamiento debe instaurarse a razón de 100 mg/kg (no más de 4 g) una vez al día. Una vez identificado el patógeno y haya sido

determinada su sensibilidad, la dosificación puede ser reducida en consecuencia. Los mejores resultados son obtenidos con la siguiente duración de tratamiento:

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

Enfermedad de Lyme

La posología en el caso de enfermedad de Lyme es de 50 mg por kg, hasta un máximo de 2 g en niños y adultos, administrados una vez al día por 14 días.

Gonorrea

Para el tratamiento de la gonorrea (cepas productoras y no productoras de penicilinasas) se recomienda una dosis única de 0,25 g de Rocephin por vía i.m.

Profilaxis perioperatoria

Para evitar las infecciones post – operatorias en un procedimiento contaminado o susceptible de contaminación, es recomendado que sea suministrada una dosis única de – dependiendo del riesgo de infección – 1 - 2 g de Rocephin de 30 – 90 minutos antes de la cirugía. En intervención colorrectal, ha sido aprobada la administración simultánea de Rocephin y un derivado del 5-nitroimidazol, tal como el ornidazol.

Pacientes con alteraciones en la función renal

No es necesario ajustar la dosis siempre que la función hepática no se vea afectada. Sin embargo, en casos de insuficiencia renal pre - terminal (depuración de creatinina < 10 ml/min) la dosis diaria de Rocephin no debe exceder los 2 g.

La ceftriaxona no es eliminada por diálisis peritoneal o hemodiálisis. Los pacientes en diálisis, por lo tanto, no necesitan una administración complementaria después de la diálisis. La dosis diaria de 2 g no debe ser excedida en pacientes con diálisis.

Pacientes con alteraciones de la función hepática

No es necesario el ajuste de la dosis de Rocephin siempre que la función renal no esté alterada.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática severa

En caso de trastorno concomitante grave de las funciones renal y hepática se recomienda el monitoreo clínico de la seguridad y la eficacia.

Instrucciones para la administración: véase la sección 4.4.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Rocephin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la ceftriaxona, a alguno de los excipientes, o a otra cefalosporina. Los pacientes que han tenido previamente hipersensibilidad a la penicilina o a preparaciones con betalactámicos pueden estar en riesgo incrementado para hipersensibilidad a la ceftriaxona (véase la sección 2.4).

Antes de hacer la inyección i.m. de Rocephin que contiene un disolvente a base de lidocaína, debe ser descartada cualquier contraindicación a la lidocaína (véase la sección 2.2).

Hipersensibilidad conocida al principio activo lidocaína o a otros anestésicos locales de tipo anilida.

Las soluciones de ceftriaxona que contienen lidocaína no deben administrarse bajo ninguna circunstancia por vía intravenosa.

Trastornos de la conducción cardíaca.
Insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

Prematuros

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

Recién nacidos con hiperbilirrubinemia

Los recién nacidos con hiperbilirrubinemia no deben ser tratados con Rocephin debido al riesgo de desarrollar una encefalopatía bilirrubínica consecutiva al desalojo de la bilirrubina de su sitio de unión a la albúmina sérica por la ceftriaxona.

Recién nacidos y soluciones intravenosas cálcicas

Rocephin está contraindicado en recién nacidos (≤ 28 días) porque los tratamientos parenterales con preparaciones a base de calcio son (o pueden ser) necesarios, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio tales como alimentación parenteral, debido al riesgo de lesiones renales y pulmonares fatales debido a la precipitación de sales cálcicas de ceftriaxona.

Han sido reportados un pequeño número de casos fatales involucrando examen post mortem de material cristalino en los pulmones y riñones en neonatos recibiendo Rocephin y soluciones contentivas de calcio. En algunos de estos casos había sido utilizado el mismo tubo de infusión para Rocephin y soluciones contentivas de calcio, y en algunos casos ha sido encontrado un precipitado en el tubo de infusión. Al menos una muerte ha sido reportada en un recién nacido recibiendo Rocephin y soluciones contentivas de calcio en diferentes momentos vía distintos tubos de infusión; en este recién nacido, no fue detectado material cristalino en el momento de la autopsia. No hay informes comparables en pacientes distintos a recién nacidos (véase la sección 2.8).

2.4 Advertencias y precauciones

Lidocaína

Toda la información sobre lidocaína en esta información del producto es de una naturaleza general y no está específicamente relacionada con la administración i.m. de Rocephin.

El disolvente para la inyección i.m. de ceftriaxona contiene un anestésico local (Lidocaína). Los médicos quienes usan anestésicos locales deben tener suficiente experiencia y familiaridad con el diagnóstico y tratamiento de eventos adversos potenciales (incluyendo toxicidad sistémica) o complicaciones. El equipo y los medicamentos necesarios para la resucitación deben estar disponibles en las inmediaciones de forma inmediata.

Hipersensibilidad

Como con todos los antibióticos betalactámicos, hay reportes de reacciones de hipersensibilidad

serias y ocasionalmente fatales (véase la sección 2.8). En los casos de reacciones de hipersensibilidad severa el tratamiento con ceftriaxona debe ser inmediatamente discontinuado y deben ser iniciados los procedimientos de emergencia apropiados. Antes de iniciar el tratamiento, se debe interrogar al paciente para determinar si ha desarrollado previamente reacciones de hipersensibilidad a la ceftriaxona, otras cefalosporinas, o cualquier otra preparación de betalactámico. Se debe tener precaución al administrar ceftriaxona a pacientes con hipersensibilidad a otras preparaciones de betalactámicos en la historia médica.

La lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.) puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico.

Han sido reportadas reacciones cutáneas graves de origen medicamentoso (SCAR) como el síndrome de Stevens - Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de DRESS (exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos), eritema polimórfico y pustulosis exantemática generalizada (PEAG) en pacientes tratados con antibióticos betalactámicos incluyendo Rocephin o ceftriaxona (véase la sección 2.8). En caso de producirse tales reacciones, el tratamiento con Rocephin debe interrumpirse inmediatamente y se debe considerar otro tratamiento.

Prolongación del tiempo de tromboplastina

La ceftriaxona puede prolongar el tiempo de tromboplastina. Por lo tanto, en caso de sospecha de deficiencia de vitamina K, se recomienda controlar rápidamente el valor de esta.

Anemia hemolítica

Ha sido reportada anemia hemolítica inmuno – relacionada en pacientes que recibieron antibióticos de la clase de las cefalosporinas, incluyendo Rocephin. Han sido reportados casos de anemia hemolítica severa, incluyendo casos fatales, a partir del tratamiento tanto en adultos como en niños. Si un paciente desarrolla una anemia asociada con ceftriaxona, debe ser considerado el diagnóstico de anemia asociada con cefalosporinas y la ceftriaxona debe ser discontinuada hasta que la causa sea determinada.

Diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD)

Ha sido reportada diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) en asociación con el uso de casi todos los principios activos antibacterianos, incluyendo Rocephin; y esta puede estar en el rango desde diarrea moderada hasta colitis mortal. El tratamiento con principios activos antibacterianos modifica la flora normal del colon llevando a una proliferación excesiva del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce las toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de la CDAD. Las cepas *C. difficile* sobre – productoras de toxina causan incremento en la morbilidad y en la mortalidad ya que estas infecciones pueden ser refractarias a los tratamientos antibacterianos y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes con diarrea luego del uso de antibióticos. Es requerida una historia cuidadosa ya que el inicio de la CDAD ha sido reportado hasta dos meses después de la administración de principios activos antibacterianos.

Ante la sospecha o confirmación de CDAD, se debe suspender el uso de antibióticos adicionales no dirigidos al *C. difficile*. Debe ser iniciado suministro apropiado de fluido y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico dirigido al *C. difficile*, y evaluación quirúrgica.

Los inhibidores del peristaltismo están contraindicados en estos casos.

Superinfección

Con el tratamiento prolongado con Rocephin, los gérmenes no sensibles pueden proliferar, por lo tanto, es esencial el monitoreo del paciente. Si ocurre una superinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

Precipitados de Calcio - Ceftriaxona

Los precipitados de calcio – ceftriaxona fueron detectados en exámenes de ecografías de la vesícula biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona, especialmente a dosis de 1 g por día y más. La probabilidad de formación de este tipo de precipitados parece ser mayor en la población pediátrica. Los precipitados desaparecen tras la interrupción del tratamiento con ceftriaxona y raramente son sintomáticos. En los casos sintomáticos es recomendado un tratamiento conservador, no quirúrgico. El médico también debe considerar la discontinuación del tratamiento con ceftriaxona basado en la evaluación de riesgo – beneficio individual.

Pancreatitis

Una pancreatitis de origen posiblemente colestásico ha sido reportada en raros casos en pacientes tratados con Rocephin. La mayoría de los pacientes tenían factores de riesgo para colestasis y de vesícula biliar durante la consulta tales como un tratamiento previo extensivo, una enfermedad grave, o una nutrición parenteral completa. No puede ser excluido que a partir de precipitaciones causadas por Rocephin en la vesícula biliar actúe como un disparador o co – factor.

La ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de su unión con la albúmina sérica. Por lo tanto, no está indicado el tratamiento de recién nacidos con hiperbilirrubinemia (véase la sección 2.3).

Encefalopatía

Se han reportado encefalopatías tras la utilización de ceftriaxona (véase la sección 2.8), particularmente en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal severa (véase la sección 2.2) o con trastornos del sistema nervioso central. Si se sospecha de encefalopatía relacionada con el uso de ceftriaxona (por ejemplo, disminución del nivel de conciencia, alteración del estado mental, mioclonía, convulsiones), se debe considerar la discontinuación de la ceftriaxona.

Monitoreo de parámetros sanguíneos

Durante el tratamiento prolongado debe ser hecho un recuento de sangre completa a intervalos regulares.

Investigaciones

Test de Coombs con falsos positivos, test de galactosemia con falsos positivos, resultados falsos positivos para los métodos no enzimáticos de medición de la glicemia.

Insuficiencia Renal

Se advierte precaución en pacientes con insuficiencia renal y tratamiento concomitante con aminoglicósidos y diuréticos.

Recién nacidos, infantes y adolescentes

La ceftriaxona no debe ser mezclada o coadministrada con soluciones que contienen calcio, aún si las soluciones son administradas vía diferentes líneas de infusión. Han sido reportados casos de reacciones fatales por precipitados de ceftriaxona cálcica en riñones y pulmones de neonatos, aún si la ceftriaxona y las soluciones contentivas de calcio tienen distintas líneas de infusión y tiempos de administración. Por lo tanto, las soluciones intravenosas contentivas de calcio no deben ser suministradas a neonatos por al menos 48 horas luego de la última administración de Rocephin (véase la sección 2.3).

En otros grupos etarios no son conocidos casos de precipitación de ceftriaxona cálcica intravascular luego del uso concomitante de ceftriaxona y soluciones intravenosas que contienen calcio. Sin embargo, todos los pacientes deben evitar la coadministración.

Precauciones relativas a la lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.)

El riesgo de efectos adversos severos causados por anestésicos locales, como la lidocaína, aumenta en las siguientes situaciones:

- Pacientes Ancianos
- Pacientes en pobre condición general
- Bloqueo AV (ya que los anestésicos locales pueden retardar la conducción)
- Enfermedad hepática severa
- Insuficiencia renal severa

En estos casos, la inyección i.m. de Rocephin (con disolvente a base de lidocaína) debe ser hecha con extremo cuidado.

Los pacientes tratados con agentes antiarrítmicos de clase III (e.g. amiodarona) deben ser monitoreados y monitoreados por EC porque los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Las inyecciones de soluciones con contenido de lidocaína en el área de cabeza y cuello, si son administradas accidentalmente por vía intra- arterial pueden causar síntomas en el sistema nervioso central aún a dosis bajas.

2.5 Interacciones

No fue observado deterioro de la función renal con la administración concomitante de altas dosis de Rocephin y diuréticos potentes tales como furosemida. Están disponibles datos contradictorios concernientes al incremento en la toxicidad renal de aminoglicósidos al ser utilizados con cefalosporinas. En tales casos, las recomendaciones para el monitoreo de los niveles de aminoglicósidos y de la función renal deben ser seguidas cuidadosamente en la práctica. No obstante, ambas preparaciones deben ser administradas separadamente (véase la sección 4.2).

No ha sido probado un efecto «semejante a Disulfiram» luego de la administración de Rocephin y el consumo de alcohol. La ceftriaxona no contiene una porción de N – metil tiotetrazol que pudiera resultar en intolerancia al alcohol y en problemas de hemorragias, como es el caso con otras cefalosporinas.

Probenecid no tiene influencia sobre la eliminación de la Ceftriaxona.

Los bacteriostáticos pueden interferir de manera desfavorable con el efecto bactericida de las cefalosporinas.

En un estudio *in vitro* pudieron ser observados efectos antagónicos de ceftriaxona en combinación con cloranfenicol.

Para la reconstitución de las ampollas de Rocephin, los disolventes contentivos de calcio tales como solución de Ringer o de Hartmann no deben ser utilizados ya que pueden formarse precipitados. Los precipitados de ceftriaxona cálcica también pueden formarse cuando Rocephin es mezclado con soluciones contentivas de calcio en el mismo tubo para infusión. Rocephin no debe ser utilizado concomitantemente con soluciones para infusión contentivas de calcio, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio como por ejemplo en nutrición parenteral

vía un conector en Y. Sin embargo, con la excepción de los neonatos, las soluciones contentivas de calcio y Rocephin pueden ser administradas en otros pacientes de manera secuencial si los tubos de infusión son enjuagados cuidadosamente con una solución compatible entre las infusiones. Los estudios *in vitro* en sangre de cordón umbilical de recién nacidos y en adultos han mostrado un riesgo incrementado de precipitación de ceftriaxona cálcica en recién nacidos (véase las secciones 2.2 y 2.3).

No hay reportes de interacción entre ceftriaxona y preparaciones contentivas de calcio administradas por vía oral, o entre ceftriaxona intramuscular y preparaciones contentivas de calcio (intravenosas u orales).

El uso concomitante de ceftriaxona con antagonistas de la vitamina K puede causar el incremento del riesgo de hemorragias.

Tanto durante como después del tratamiento con ceftriaxona debe ser monitoreada regularmente la coagulación y la dosis de anticoagulante debe ser ajustada como corresponda (véase la sección 2.8).

Interacciones con lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.)

Interacciones farmacocinéticas: La lidocaína es un sustrato de las enzimas del CYP450 CYP1A2 y CYP3A4. El metabolismo de la lidocaína puede por lo tanto ser inhibido por la coadministración de inhibidores del CYP (e.g. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol, Claritromicina, Eritromicina, Cimetidina) y potenciado por la administración concomitante de inductores enzimáticos (e.g. Barbiturato, Carbamazepina, Fenitoína, Primidona, Rifampicina).

Interacciones Farmacodinámicas: La coadministración de fármacos estructuralmente relacionados con anestésicos tópicos tipo amida (e.g. antiarrítmicos tales como mexiletina o tocainida) pueden sumar efectos tóxicos sistémicos. La inyección i.m de Rocephin (con disolvente contentivo de lidocaína) debe por lo tanto ser administrada con precaución especial a pacientes tratados con tales medicamentos.

El efecto de los relajantes musculares puede ser amplificado por la lidocaína.

También es recomendado consultar la información del producto de los productos medicinales administrados simultáneamente.

2.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

La ceftriaxona penetra la barrera placentaria (véase la sección 3.3). No hay estudios clínicos controlados en embarazo. Aunque no fueron encontradas propiedades mutagénicas o teratogénicas en los estudios preclínicos correspondientes, Rocephin debe ser utilizado durante el embarazo, especialmente en los primeros tres meses, solo bajo la indicación más estricta.

La lidocaína (contenida en el disolvente para la inyección i.m.) pasa a través de la barrera placentaria. Por lo tanto, la inyección i.m. de ceftriaxona no debe ser utilizada durante el embarazo (especialmente en los primeros tres meses). Si es absolutamente necesario utilizar Rocephin, se debe recurrir a la administración de una preparación sin lidocaína.

El uso de anestésicos locales tales como lidocaína durante el parto, puede causar efectos adversos en la madre y en el niño no nacido (por ej. bradicardia).

Lactancia

Ya que la ceftriaxona es excretada en la leche materna, aunque en bajas concentraciones, y también la lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.), no debe ser utilizada durante la lactancia. Si el tratamiento es absolutamente necesario, la lactancia debe ser interrumpida.

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado los estudios correspondientes.

Durante el tratamiento con Rocephin pueden ocurrir efectos adversos (tales como mareos) que pueden afectar la capacidad para conducir y para utilizar máquinas (véase la sección 2.8). Los pacientes deben tener precaución al conducir o al operar maquinarias.

2.8 Reacciones adversas

A continuación, son listados de primeros los efectos adversos que son típicos para la administración sistémica de ceftriaxona y que también pueden ocurrir luego de la inyección i.m. de ceftriaxona (con lidocaína). La siguiente sección describe los efectos adversos observados con el uso de lidocaína. No hay datos específicos sobre el uso combinado de ceftriaxona y lidocaína.

Los datos para la determinación de la frecuencia de las reacciones adversas al fármaco son de estudios clínicos. Para clasificar las frecuencias son utilizadas las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($< 1/10, \geq 1/100$); ocasionales ($< 1/100, \geq 1/1.000$); raros ($< 1/1.000, \geq 1/10.000$); muy raros ($< 1/10.000$) y casos aislados.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas a ceftriaxona son eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, rash y elevación de enzimas hepáticas.

Ceftriaxona con / sin Lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.)

Durante el tratamiento con Rocephin fueron observadas las siguientes reacciones adversas al medicamento, las cuales disminuyeron bien espontáneamente o después de la discontinuación del medicamento:

Infecciones e infestaciones

Ocasionales: micosis del tracto genital.

Raros: colitis pseudomembranosa.

Casos aislados: superinfección con organismos no sensibles.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Frecuentes: eosinofilia, leucopenia, trombopenia, prolongación de tiempo de tromboplastina.

Ocasionales: granulocitopenia, anemia, coagulopatía, aumento de creatinina sérica.

Han sido observados casos aislados de agranulocitosis ($< 500/\text{mm}^3$), la mayoría de los cuales a dosis totales de 20 g o más.

Para tratamiento prolongado el recuento sanguíneo debe ser monitoreado regularmente. Ha sido reportada una pequeña prolongación del tiempo de protrombina.

Trastornos del sistema nervioso

Ocasionales: cefalea, vértigo.

Raros: encefalopatía.

Casos aislados: convulsiones.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Raros: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, heces delgadas.

Ocasionales: náuseas, vómito.

Muy raros enterocolitis pseudomembranosa.

Casos aislados: pancreatitis *, estomatitis, glositis.

* Posiblemente causados por la obstrucción de los ductos biliares. La mayoría de los pacientes afectados tenían factores de riesgo para obstrucción biliar, por ejemplo, una intervención quirúrgica mayor, una enfermedad severa, o una alimentación exclusivamente parenteral. No puede ser descartado que Rocephin juegue un rol como disparador o cofactor en la formación de precipitado en la bilis.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Precipitación de sal de calcio sintomática en la vejiga de niños, colelitiasis reversible en niños. Este trastorno es raro en adultos (véase la sección 2.4).

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

Raros: kernícterus.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: exantema, edema.

Ocasionales: prurito.

Raros: urticaria.

Casos aislados: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG), reacciones de piel severas (eritema multiforme, síndrome de Stevens – Johnson o síndrome de Lyell / necrólisis epidérmica tóxica).

Trastornos renales y de las vías urinarias

Raros: oliguria, hematuria, glicosuria.

Ha sido observada la precipitación de ceftriaxona en el tracto urinario, principalmente en niños tratados con dosis altas (≥ 80 mg/kg/día o dosis total mayor de 10 g) y otros factores de riesgo (por ej. deshidratación, reposo en cama, etc.). Este efecto secundario puede ser asintomático o sintomático, lo que lleva a una obstrucción uretral en la insuficiencia renal aguda post renal, pero generalmente es reversible luego de la interrupción de Rocephin.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración

Ocasionales: reacciones de flebitis en el sitio de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, sensación de calor, enrojecimiento, flebitis, extravasación, hinchazón, erupción, prurito, inflamación, induración, hematoma, infección, absceso en el lugar de la inyección), fiebre.

Raros: edema, escalofrío, reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Efectos adversos post - comercialización

Frecuencia desconocida: reacciones cutáneas severas de origen medicamentoso (SCAR) (véase la sección 2.4).

Interacciones con el calcio

Fueron hechos dos estudios *in vitro* para investigar la interacción entre la ceftriaxona y el calcio, uno con plasma de adultos y el otro con sangre del cordón neonatal. Fueron utilizadas concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (en exceso *in vivo* alcanzada por infusión de 2 gramos de ceftriaxona por 30 minutos) en combinación con concentraciones de calcio hasta 12 mM (48 mg/dL). La recuperación de ceftriaxona del plasma estuvo reducida a concentraciones de calcio de 6 mM (24 mg/dL) o mayores en plasma de adultos o 4 mM (16 mg/dL) o mayor en el plasma neonatal. Esto puede reflejar precipitación de ceftriaxona cálcica.

Ha sido reportado un pequeño número de casos fatales involucrando examen post mortem de material cristalino en los pulmones y riñones en neonatos recibiendo Rocephin y soluciones contentivas de calcio. En algunos casos, el mismo tubo para la infusión había sido utilizado para Rocephin y las soluciones contentivas de calcio, y en algunos casos, ha sido encontrado un precipitado en el tubo para infusión. Ha sido reportada al menos una muerte en un recién nacido recibiendo Rocephin y soluciones contentivas de calcio en diferentes momentos y vía tubos de infusión distintos; en este recién nacido no fue detectado material cristalino en el momento de la autopsia. No hay reportes comparables en pacientes no recién nacidos (véase la sección 2.4).

Lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.)

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: reacciones anafilácticas.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: nerviosismo, ansiedad, euforia, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, parestesia, somnolencia, sensibilidad al tacto, temblores, disartria, convulsiones, pérdida de conciencia.

Raros: neuropatía.

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, diploide.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: acúfenos.

Ocasionales: hiperacusia.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia, hipotensión, hipertensión.

Raros: arritmias, colapso cardiovascular, paro cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: depresión respiratoria, paro respiratorio.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náusea, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida: lesiones cutáneas, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos

Frecuentes: espasmos musculares.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: edemas, sensación de frío y/o calor.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de emisión de informes. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

Ceftriaxona:

Las concentraciones plasmáticas demasiado altas de ceftriaxona no pueden ser reducidas por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Para el tratamiento de las sobredosis se recomiendan medidas sintomáticas.

Lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.):

Las reacciones tóxicas debidas a sobredosis con lidocaína afectan principalmente al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular. La toxicidad del sistema nervioso central se manifiesta progresivamente y la severidad de los síntomas aumenta continuamente.

En el caso de inyección intravascular accidental, los siguientes síntomas aparecen inmediatamente (es decir, dentro de 1 a 3 minutos), mientras que en el caso de una sobredosis se manifiestan solo después de un período de 20 a 30 minutos.

Los síntomas precoces de una sobredosis son los siguientes: bostezos, parestesia (especialmente perioral), obnubilación, agitación, sensación de mareos, acúfenos, hiperacusia, trastornos de la visión, disartria y ataxia, náuseas y vómitos. En los casos de intoxicaciones de severidad moderada se pueden producir espasmos musculares, así como convulsiones generalizadas posiblemente seguidas por pérdida de conocimiento, depresión respiratoria y coma.

En casos severos, también pueden presentarse efectos cardiovasculares (generalmente después de la aparición de los síntomas del sistema nervioso central). Los síntomas incluyen caída de la presión arterial, bradicardia, y arritmia. Las intoxicaciones severas pueden llevar a un bloqueo AV completo y a un paro cardíaco.

Si hay signos de toxicidad sistémica aguda, la inyección debe ser interrumpida inmediatamente. No existe un antídoto específico, el tratamiento de la sobredosis es sintomático. En el caso de paro cardíaco se inicia una reanimación cardiopulmonar rápida, incluyendo tratamiento de acidosis.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC: J01DD04

3.1 Mecanismo de acción

La eficacia bactericida de la ceftriaxona resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular de la bacteria. La ceftriaxona muestra un amplio espectro de acción *in vitro* versus microorganismos Gram negativos y Gram positivos. La ceftriaxona es altamente estable a la mayoría de las β - lactamasas - tanto penicilinasas como cefalosporinasas – producidas por las bacterias Gram negativas y Gram positivas.

3.2 Farmacodinamia

La ceftriaxona es usualmente activa *in vitro* y en infecciones clínicas versus los siguientes microorganismos (véase la sección 2.1):

Microorganismos Aerobios Gram positivos	Medianas	
	CMI ₅₀ * (en mg/L)	CMI ₉₀ ** (en mg/L)
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)	4	4
Estafilococos coagulasa-negativo	4	16
<i>Streptococcus pyogenes</i> (β -hemolítico del grupo A)	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i> (β -hemolítico del grupo B)	$\leq 0,06$	0,06
Estreptococos, β -hemolítico (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

* CMI₅₀ = concentración mínima inhibitoria con respecto al 50% de las cepas probadas

**CMI₉₀ = concentración mínima inhibitoria con respecto al 90% de las cepas probadas.

Microorganismos aerobios Gram negativos	Medianas	
	CMI ₅₀ (en mg/L)	CMI ₉₀ (en mg/L)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	8
<i>Acinetobacter anitratus</i> ¹ (principalmente <i>A. baumannii</i>)	8	32
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0,25	4
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	8
<i>Alcaligenes odorans</i>	≤0,25	0,5
Bacterias del género <i>Alcaligenes</i>	≤0,25	0,5
<i>Borrelia burgdorferi</i>	≤0,06	≤0,06
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	16
<i>Capnocytophaga</i> spp.	≤0,06	4
<i>Citrobacter diversus</i> (incluyendo <i>C. amalonaticus</i>)	0,125	0,125
<i>Citrobacter freundii</i> ¹	0,125	16
<i>Escherichia coli</i>	≤0,06	0,125
<i>Enterobacter aerogenes</i> ¹	2	16
<i>Enterobacter cloacae</i> ¹	0,5	16
<i>Enterobacter</i> spp. (otros) ¹	0,25	32
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,004	0,004
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,008	0,06
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,016	0,06
<i>Hafnia alvei</i>	0,125	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤0,06	0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ²	≤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
<i>Moraxella</i> spp. (otros)	≤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> ¹	1	64
<i>Proteus vulgaris</i>	≤0,06	2
<i>Pseudomonas fluorescens</i> ¹	16	64
<i>Pseudomonas</i> spp. (otros) ¹	8	16
<i>Providencia rettgeri</i>	≤0,06	2
<i>Providencia</i> spp. (otros)	≤0,06	0,5
<i>Salmonella typhi</i>	≤0,06	0,125
<i>Salmonella</i> spp. (Tipo enteritidis)	≤0,06	0,06
<i>Serratia marcescens</i>	0,5	2
<i>Serratia</i> spp. (otros)	0,25	16
<i>Shigella</i> spp.	0,03	0,25
<i>Vibrio</i> spp.	≤0,06	0,25
<i>Yersinia enterocolitica</i>	≤0,125	0,125
<i>Yersinia</i> spp. (otros)	0,25	2

Microorganismos anaerobios	Medianas	
	CMI ₅₀ (en mg/L)	CMI ₉₀ (en mg/L)
<i>Bacteroides</i> spp. ³ (sensibles a la bilis)	2	16
<i>Clostridium</i> spp. (sin el grupo <i>C. perfringens</i>)	2	16
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	2
<i>Fusobacterium</i> spp. (Otros)	0,125	0,25
<i>Gaffkya anaerobica</i> (anteriormente <i>Peptococcus</i>)	0,125	1
<i>Peptostreptococcus</i>	0,125	1

La sensibilidad a la ceftriaxona puede ser determinada por el test de difusión (con disco) o por el test de dilución (gel o caldo), utilizando técnicas de análisis de resistencia estandarizadas, tales como aquellas recomendadas por el *Clinical and Laboratory Standards* (CLSI). En lo concerniente a la ceftriaxona, el CLSI ha establecido los siguientes límites para la interpretación de los tests:

	Sensibilidad	Sensibilidad media	Resistencia
<i>Test de dilución</i>			
Concentraciones inhibitorias en mg/ L	≤8	16-32	≥64
<i>Test de difusión</i> (Disco impregnado de 30 µg de Ceftriaxona)			
Diámetro de la zona de inhibición en mm	≥21	20-14	≤13

Es apropiado analizar los microorganismos con los discos de ceftriaxona, ya que los tests *in vitro* han demostrado que son activos contra ciertas cepas que son a su vez resistentes en un disco que contiene antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Adicional a las recomendaciones de CLSI, pueden ser utilizadas otras directrices estandarizadas para la determinación de la resistencia, como DIN o ICS.

Resistencia

1. Algunos aislados de estas especies son resistentes a la ceftriaxona debido a la desregulación de la β - Lactamasa cromosómica.
2. Algunos aislados de *Klebsiella pneumoniae* son resistentes a la ceftriaxona debido a la producción de β – lactamasas con origen de plásmido.
3. Algunos aislados de *Bacteroides spp.* son resistentes a la ceftriaxona.

Muchas cepas de *Bacteroides* (a saber, el *B. fragilis*) productoras de β – lactamasas, son resistentes a la ceftriaxona.

El *Clostridium difficile* es resistente.

Ciertas especies de *Staphylococcus* resistentes a la meticilina, son resistentes a las cefalosporinas, incluyendo la ceftriaxona. En general, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Listeria monocytogenes* son resistentes.

Muchas cepas aeróbicas Gram negativas que tienen una resistencia múltiple a otros antibióticos tales como las aminopenicilinas y las ureidopenicilinas, otras cefalosporinas, y aminoglicósidos, son sensibles a la ceftriaxona. El *Treponema pallidum* es sensible *in vitro* y en animales. Los estudios clínicos indican que la sífilis primaria y secundaria responden bien a un tratamiento con ceftriaxona.

Con pocas excepciones, los aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a la ceftriaxona.

Lidocaína:

La lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.) es un anestésico tópico de tipo anilida, con un rápido inicio de acción y una duración de acción media. Esta provoca un bloqueo reversible de la conducción nerviosa en las proximidades del sitio de la inyección. El efecto anestésico local se produce unos pocos minutos después de una inyección intramuscular de Rocephin y dura de 45 a 60 minutos.

Eficacia clínica

No pertinente.

3.3 Propiedades farmacocinéticas

La ceftriaxona tiene una cinética no lineal. Todos los parámetros farmacocinéticos, con la excepción de la vida media de eliminación, son dependientes de la dosis al estar relacionados con la concentración total (ceftriaxona libre y ceftriaxona unida a proteínas), e incrementan de manera proporcionalmente inferior a la dosis. La no linealidad se explica por la saturación de la unión a proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es determinada en función de la ceftriaxona plasmática total, y no de la ceftriaxona libre (no unida).

Absorción

Rocephin es administrado por inyección intramuscular.

Las áreas bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo después de la administración i.v. y de la administración i.m. son idénticas. Esto significa que la biodisponibilidad de la ceftriaxona administrada por vía i.m. es de 100 %.

Después de una inyección intramuscular, la media de la concentración máxima de ceftriaxona en plasma corresponde aproximadamente a la mitad de una dosis equivalente administrada por vía intravenosa.

Distribución

El volumen de distribución está entre 7 y 12 L.

Después de la administración de una dosis de 1 a 2 g, la ceftriaxona tiene buena penetración en los tejidos y fluidos biológicos; las concentraciones superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias requeridas para la mayoría de los gérmenes patógenos persistieron durante más de 24 horas en más de 60 tejidos y fluidos corporales, en pulmón, corazón, vías biliares, hígado, oído medio, mucosa nasal, huesos, líquidos cefalorraquídeo, pleural y prostático, y el sinovial.

La ceftriaxona se une de manera reversible a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas se eleva a alrededor de 95 % a concentraciones plasmáticas inferiores a 100 mg/L. La unión está sujeta a una cinética de saturación y la fracción unida disminuye con el incremento de la concentración (hasta 85 % para una concentración plasmática de 300 mg/L).

Penetración en ciertos tejidos

La ceftriaxona atraviesa las membranas cerebrales y de la médula espinal (meninges). La penetración es mayor cuando las meninges están inflamadas. La media de las concentraciones máximas de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis bacteriana es hasta 25 % de la concentración plasmática, comparada con 2 % de la concentración plasmática en sujetos sin inflamación de las meninges.

La ceftriaxona penetra la barrera placentaria. La ceftriaxona es excretada en bajas cantidades en la leche materna (3 a 4 % de la concentración plasmática después de 4 a 6 horas).

Metabolismo

La ceftriaxona no es metabolizada por sí misma en el organismo; solo después de la excreción biliar dentro del lumen intestinal, es transformada en metabolitos inactivos por la flora intestinal.

Eliminación

La depuración plasmática es de 5 - 12 mL/min.

La ceftriaxona es eliminada sin cambio a razón de 50 - 60 % por los riñones y de 40 - 50 % por la bilis.

La vida media plasmática en adultos es alrededor de 8 horas.

Cinética para ciertos grupos de pacientes

Infantes

La vida media de la ceftriaxona está prolongada en recién nacidos. Dentro de los primeros 14 días después del nacimiento, la concentración de la ceftriaxona libre puede continuar aumentando por la influencia de factores tales como una disminución de la filtración glomerular y una modificación de la unión a proteínas. En los niños, la vida media es menor que en neonatos y en adultos.

La depuración plasmática y el volumen de distribución de la ceftriaxona total son más elevados en recién nacidos, bebés e infantes, que en los adultos.

Pacientes ancianos

En pacientes mayores de 75 años, la vida media plasmática es aproximadamente 2 a 3 veces más larga que en individuos adultos jóvenes sanos.

Trastornos de la función renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la farmacocinética de la ceftriaxona solo se modifica ligeramente. La vida media plasmática aumenta moderadamente (menos del doble), incluso en pacientes con insuficiencia renal severa.

El aumento moderado de la vida media en los pacientes con trastornos de la función renal se explica por el aumento compensatorio de la depuración extra – renal de la fracción libre de la ceftriaxona, que aumenta debido a la disminución de la unión a proteínas.

Trastornos de la función hepática

En pacientes con trastornos de la función hepática, la farmacocinética de la ceftriaxona solo se modifica ligeramente y la vida media plasmática aumenta moderadamente (menos del doble), porque hay aumento compensatorio de la depuración renal.

El aumento de la fracción plasmática libre de la ceftriaxona constituye otro factor que contribuye al aumento paradójico observado en la depuración total del medicamento. El aumento de la depuración total también conduce a un aumento en el volumen de distribución.

Pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática severas

En caso de trastorno concomitante severo de las funciones renal y hepática, se recomienda monitorear la seguridad y la eficacia.

Lidocaína (contenida en el disolvente para la inyección i.m.), Descripción de la Farmacocinética como Sustancia Única.

Absorción

La lidocaína se absorbe rápidamente, con una tasa de absorción dependiente de la vascularización del sitio de inyección.

Distribución

La unión de la lidocaína a las proteínas plasmáticas depende de la concentración. La unión disminuye a medida que la concentración aumenta. Para una concentración de 1 a 5 µg/ml, la unión de la lidocaína a las proteínas es de 60 a 80 %. El volumen de distribución en el estado estable es de 91 litros.

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

La lidocaína pasa en pequeñas cantidades a la leche materna.

Metabolismo

La lidocaína es metabolizada principalmente en el hígado involucrando varias enzimas del CYP450 (por ejemplo, CYP3A4 y CYP1A2). Los metabolitos principales de la lidocaína son el mono- etil – glicina – xilidida, glicina – xilidida, 2,6-dimetilanilina y el 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina. Los monos– etil -glicina – xilidida y glicina – xilidida poseen actividad farmacológica, pero su actividad es menor que aquella de la droga madre.

Eliminación

La eliminación de la lidocaína es predominantemente por la vía renal, con aproximadamente 73 % de la dosis administrada recuperada en la orina en la forma del metabolito 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina. Solo 3 % de la lidocaína es eliminado sin cambio por vía renal.

Cinética para ciertos grupos de pacientes

Población pediátrica: la vida media de eliminación en recién nacidos es casi el doble (3,2 horas) de la observada en adultos.

Trastornos de la función hepática: en pacientes con trastornos de la función hepática, la vida media de la lidocaína está prolongada alrededor de tres veces después de la administración intravenosa.

Trastornos de la función renal: los trastornos de la función renal de intensidad leve a moderada (Clcr 30 a 60 mL/min) no afectan la farmacocinética de la lidocaína, pero puede reforzar la acumulación del metabolito glicina - xilidida. En pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr < 30 mL/min), la depuración de la lidocaína está reducida aproximadamente en la mitad, y la vida media se duplica aproximadamente en un factor de dos.

La lidocaína es dializable.

3.4 Datos preclínicos

Ceftriaxona

Genotoxicidad

La ceftriaxona no fue mutagénica *in vitro* en cultivos de bacterias y células de mamíferos,

tampoco fue clastogénica *in vivo* en test micronúcleos en ratones.

Carcinogenicidad

No se han hecho estudios de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinogénico de Rocephin.

Alteración de la fertilidad

Los estudios realizados en ratas no revelan ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

Toxicidad de la reproducción

No se pudieron demostrar efectos embriotóxicos o teratogénicos en estudios en ratones, ratas y monos.

Lidocaína (contenida en el disolvente para la inyección i.m.)

Mutagenicidad, carcinogenicidad

La lidocaína no ha mostrado potencial genotóxico en estudios de mutagenicidad. Sin embargo, ciertos elementos indican que el metabolito 2,6-xilidina posee propiedades mutagénicas y tumorogénicas (tumores situados principalmente en la cavidad nasal). La relevancia de estas observaciones para los humanos es desconocida. En consecuencia, la lidocaína no debe ser administrada en dosis elevadas a largo plazo.

Toxicidad de la reproducción

En un estudio hecho en ratas machos y hembras que recibieron 30 mg/kg de lidocaína por vía oral durante 8 meses hasta el destete de las crías, no se encontró evidencia de toxicidad para la reproducción.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- Vial de polvo: No contiene excipientes
- Ampolla de Disolvente: Cada ampolla de 3.5 mL de Clorhidrato de Lidocaína al 1% contiene agua para inyección.

4.2 Incompatibilidades

Rocephin no debe ser mezclado con soluciones que contienen calcio tales como soluciones de Hartmann y Ringer (véase las secciones 2.3, 2.4 y 2.5).

La ceftriaxona es incompatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol, y aminoglicósidos.

Rocephin solo puede ser mezclado con los medicamentos mencionados en «Instrucciones para el uso».

4.3 Influencia en los métodos de diagnóstico

En los pacientes tratados con Rocephin, los test de Coombs pueden dar resultados falsos positivos. Como con otros antibióticos, Rocephin puede dar resultados falsos positivos para tests de galactosemia.

De manera similar, los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en la orina pueden dar un resultado falso positivo. Por esta razón, cualquier determinación de glicosuria realizada durante el tratamiento con Rocephin debe hacerse utilizando un método enzimático.

Bajo los efectos de la ceftriaxona, ciertos sistemas de medición de la glicemia pueden indicar incorrectamente que los niveles de glucosa en sangre son demasiado bajos. Deben ser observadas las instrucciones del sistema de medición. Cuando proceda, deben ser utilizados métodos de medición alternativos.

4.4 Instrucciones para el uso

La solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente luego de la preparación. Dependiendo de la concentración, las soluciones muestran un color entre amarillo pálido y marrón amarillento. Esta propiedad del principio activo es irrelevante para la eficacia o tolerabilidad del medicamento.

Inyección intramuscular

Para inyección i.m., disuelva Rocephin a razón de 1 g en 3,5 mL de una solución de lidocaína al 1% e inyecte profundamente en un área muscular relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en el mismo lugar.

La solución que contiene lidocaína nunca debe inyectarse por vía intravenosa (véase las secciones 2.3 y 2.4).

Para la reconstitución de las ampollas de Rocephin, no deben ser utilizadas las soluciones que contienen calcio tales como las soluciones de Ringer o de Hartmann, debido a la posible formación de precipitados. Los precipitados de calcio - ceftriaxona también pueden formarse cuando Rocephin es mezclado con soluciones que contienen calcio en el mismo tubo de infusión. Rocephin no debe utilizarse al mismo tiempo que las soluciones de perfusión que contienen calcio, incluyendo las perfusiones continuas que contienen calcio con un conector en Y, por ejemplo, como alimentos parenterales. Sin embargo, con excepción de los neonatos, Rocephin y las soluciones que contienen calcio pueden ser utilizadas sucesivamente en otros pacientes si los tubos de perfusión son enjuagados cuidadosamente con una solución compatible entre las perfusiones (véase la sección 2.5).

4.5 Período de validez

36 meses.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

Estabilidad después de abierto

Las soluciones reconstituidas conservan la estabilidad física y química durante un máximo de 6 horas a temperatura ambiente (o hasta 24 horas en el refrigerador a 2 - 8 °C). Por razones microbiológicas, las soluciones reconstituidas deben utilizarse inmediatamente después de la preparación.

4.6 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C y mantener el vial en el envase exterior, para proteger de la luz.

4.7 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con 1 y 5 viales de vidrio tipo I incoloro conteniendo polvo para solución inyectable + 1 y 5 ampollas de vidrio tipo I incoloro conteniendo disolvente x 3.5 ml

4.8 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

El desecho de preparaciones farmacéuticas en el ambiente requiere ser mantenido en un

mínimo. Los medicamentos no deben ser desechados en aguas residuales ni en la basura casera. Luego de concluir el tratamiento, o después de que el medicamento ha expirado, debe ser colocado en el empaque original en el punto de despacho (médico o farmacéutico) para su desecho apropiado.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: Marzo 2022

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Rocephin® 1g IM

Polvo y Disolvente para Solución inyectable



Ceftriaxona

Lea todo el inserto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este inserto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este inserto. Véase la sección 4.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Contenido del inserto:

1. ¿Qué es Rocephin y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Rocephin?
3. ¿Cómo usar Rocephin?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rocephin
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Rocephin y para qué se utiliza?

Rocephin es un medicamento antibiótico que pertenece al grupo denominado cefalosporinas de tercera generación para uso sistémico.

Ceftriaxona está indicado para tratar:

- las infecciones del aparato respiratorio, en particular las neumonías, así como las infecciones de la vía respiratoria alta;
- las infecciones abdominales (peritonitis, infecciones del tracto biliar y del tracto gastrointestinal);
- las infecciones renales y del tracto urinario;
- las infecciones de órganos genitales, incluyendo gonorrea;
- la septicemia;
- las infecciones de huesos, articulaciones, tejidos blandos, e infecciones de heridas;
- las infecciones en pacientes con defensas inmunitarias debilitadas;
- la meningitis
- la enfermedad de Lyme diseminada (estadios II y III).

Profilaxis perioperatoria de infecciones en caso de intervenciones del tracto gastrointestinal, biliar, genitourinario, pero solo en el caso de contaminación potencial o segura.

Deben ser contempladas las recomendaciones oficiales concernientes al uso apropiado de los antibióticos, particularmente las recomendaciones de uso destinadas a impedir el aumento de la resistencia a los

antibióticos

Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a utilizar Rocephin.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Rocephin?

Contraindicaciones

- Rocephin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la ceftriaxona, a alguno de los excipientes, o a otra cefalosporina. Los pacientes quienes han tenido previamente hipersensibilidad a la penicilina o a preparaciones con betalactámicos pueden estar en riesgo incrementado para hipersensibilidad a la ceftriaxona (véase *Advertencias y Precauciones* en la sección 2)
- Antes de hacer la inyección i.m. de Rocephin que contiene un disolvente a base de lidocaína, debe ser descartada cualquier contraindicación a la lidocaína (véase *Dosis y forma de administración* en la sección 3)
- Hipersensibilidad conocida al principio activo lidocaína o a otros anestésicos locales de tipo anilida.
- Las soluciones de ceftriaxona que contienen Lidocaína no deben suministrarse por vía intravenosa.
- Trastornos de la conducción cardíaca
- Insuficiencia cardíaca aguda descompensada.
- Rocephin está contraindicado en prematuros hasta una edad post – menstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad post - natal).
- Los recién nacidos con hiperbilirrubinemia no deben ser tratados con Rocephin debido al riesgo de desarrollar una encefalopatía bilirrubínica consecutiva al desalojo de la bilirrubina de su sitio de unión a la albúmina sérica por la ceftriaxona.
- Rocephin está contraindicado en recién nacidos (≤ 28 días) porque los tratamientos parenterales con preparaciones a base de calcio son (o pueden ser) necesarios, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio tales como alimentación parenteral, debido al riesgo de lesiones renales y pulmonares fatales debido a la precipitación de sales cálcicas de ceftriaxona.
Han sido reportados un pequeño número de casos fatales involucrando examen post mortem de material cristalino en los pulmones y riñones en neonatos recibiendo Rocephin y soluciones contentivas de calcio. En algunos de estos casos había sido utilizado el mismo tubo de infusión para Rocephin y soluciones contentivas de calcio, y en algunos casos ha sido encontrado un precipitado en el tubo de infusión. Al menos una muerte ha sido reportada en un recién nacido recibiendo Rocephin y soluciones contentivas de calcio en diferentes momentos vía distintos tubos de infusión; en este recién nacido, no fue detectado material cristalino en el momento de la autopsia. No hay informes comparables en pacientes distintos a recién nacidos. (véase la sección 4)

Interacciones

- No fue observado deterioro de la función renal con la administración concomitante de altas dosis de Rocephin y diuréticos potentes tales como furosemida. Están disponibles datos contradictorios concernientes al incremento en la toxicidad renal de aminoglicósidos al ser utilizados con cefalosporinas. En tales casos, las recomendaciones para el monitoreo de los niveles de aminoglicósidos y de la función renal deben ser seguidas cuidadosamente en la práctica. No obstante, ambas preparaciones deben ser administradas separadamente.
- No ha sido probado un efecto «semejante a Disulfiram» luego de la administración de Rocephin y el consumo de alcohol. La ceftriaxona no contiene una porción de N – metil tiotetrazol que pudiera resultar en intolerancia al alcohol y en problemas de hemorragias, como es el caso con otras cefalosporinas.
- Probenecid no tiene influencia sobre la eliminación de la Ceftriaxona.
- Los bacteriostáticos pueden interferir de manera desfavorable con el efecto bactericida de las cefalosporinas.
- En un estudio *in vitro* pudieron ser observados efectos antagónicos de ceftriaxona en combinación con cloranfenicol.
- Para la reconstitución de las ampollas de Rocephin, los disolventes contentivos de calcio tales como

solución de Ringer o de Hartmann no deben ser utilizados ya que pueden formarse precipitados. Los precipitados de ceftriaxona cálcica también pueden formarse cuando Rocephin es mezclado con soluciones contentivas de calcio en el mismo tubo para infusión. Rocephin no debe ser utilizado concomitantemente con soluciones para infusión contentivas de calcio, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio como por ejemplo en nutrición parenteral vía un conector en Y. Sin embargo, con la excepción de los neonatos, las soluciones contentivas de calcio y Rocephin pueden ser administradas en otros pacientes de manera secuencial si los tubos de infusión son enjuagados cuidadosamente con una solución compatible entre las infusiones. Los estudios *in vitro* en sangre de cordón umbilical de recién nacidos y en adultos han mostrado un riesgo incrementado de precipitación de ceftriaxona cálcica en recién nacidos (véase la sección 3 y *Contraindicaciones* en la sección 2).

- No hay reportes de interacción entre ceftriaxona y preparaciones contentivas de calcio administradas por vía oral, o entre ceftriaxona intramuscular y preparaciones contentivas de calcio (intravenosas u orales).
- El uso concomitante de ceftriaxona con antagonistas de la vitamina K puede causar el incremento del riesgo de hemorragias.
- Tanto durante como después del tratamiento con ceftriaxona debe ser monitoreada regularmente la coagulación y la dosis de anticoagulante debe ser ajustada como corresponda (véase la sección 4).
- El metabolismo de la lidocaína puede por lo tanto ser inhibido por la coadministración de inhibidores del CYP (e.g. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol, Claritromicina, Eritromicina, Cimetidina) y potenciado por la administración concomitante de inductores enzimáticos (e.g. Barbiturato, Carbamazepina, Fenitoína, Primidona, Rifampicina).
- La coadministración de fármacos estructuralmente relacionados con anestésicos tópicos tipo amida (e.g. antiarrítmicos tales como mexiletina o tocainida) pueden sumar efectos tóxicos sistémicos. La inyección i.m. de Rocephin (con disolvente contentivo de lidocaína) debe por lo tanto ser administrada con precaución especial a pacientes tratados con tales medicamentos.
- El efecto de los relajantes musculares puede ser amplificado por la lidocaína.
- También es recomendado consultar la información del producto de los productos medicinales administrados simultáneamente.

Advertencias y precauciones

Lidocaína

Toda la información sobre lidocaína en esta información del producto es de carácter general y no está específicamente relacionada con la administración i.m. de Rocephin.

El disolvente para la inyección i.m. de ceftriaxona contiene un anestésico local (Lidocaína). Los médicos que usan anestésicos locales deben tener suficiente experiencia y familiaridad con el diagnóstico y tratamiento de posibles eventos adversos (incluyendo toxicidad sistémica) o complicaciones. El equipo y los medicamentos necesarios para la resucitación deben estar disponibles en las inmediaciones de forma inmediata.

Hipersensibilidad

Como con todos los antibióticos betalactámicos, hay reportes de reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente fatales (véase la sección 4). En los casos de reacciones de hipersensibilidad severa el tratamiento con ceftriaxona debe ser inmediatamente discontinuado y deben ser iniciados los procedimientos de emergencia apropiados. Antes de iniciar el tratamiento, se debe interrogar al paciente para determinar si ha desarrollado previamente reacciones de hipersensibilidad a la ceftriaxona, otras cefalosporinas, o cualquier otra preparación de betalactámico. Se debe tener precaución al administrar ceftriaxona a pacientes con hipersensibilidad a otras preparaciones de betalactámicos en la historia médica.

La lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.) puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico.

Han sido reportadas reacciones cutáneas graves de origen medicamentoso (SCAR) como el síndrome de Stevens - Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de DRESS (exantema medicamentoso con

eosinofilia y síntomas sistémicos), eritema polimórfico y pustulosis exantemática generalizada (PEAG) en pacientes tratados con antibióticos betalactámicos incluyendo Rocephin o ceftriaxona (véase la sección 4). En caso de producirse tales reacciones, el tratamiento con Rocephin debe interrumpirse inmediatamente y se debe considerar otro tratamiento.

Prolongación del tiempo de tromboplastina

La ceftriaxona puede prolongar el tiempo de tromboplastina. Por lo tanto, en caso de sospecha de deficiencia de vitamina K, se recomienda controlar rápidamente el valor de esta.

Anemia hemolítica

Ha sido reportada anemia hemolítica inmuno – relacionada en pacientes que recibieron antibióticos de la clase de las cefalosporinas, incluyendo Rocephin. Han sido reportados casos de anemia hemolítica severa, incluyendo casos fatales, a partir del tratamiento tanto en adultos como en niños. Si un paciente desarrolla una anemia asociada con ceftriaxona, debe ser considerado el diagnóstico de anemia asociada con cefalosporinas y la ceftriaxona debe ser discontinuada hasta que la causa sea determinada

Diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD)

Ha sido reportada diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) en asociación con el uso de casi todos los principios activos antibacterianos, incluyendo Rocephin; y esta puede estar en el rango desde diarrea moderada hasta colitis mortal. El tratamiento con principios activos antibacterianos modifica la flora normal del colon llevando a una proliferación excesiva del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce las toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de la CDAD. Las cepas *C. difficile* sobre – productoras de toxina causan incremento en la morbilidad y en la mortalidad ya que estas infecciones pueden ser refractarias a los tratamientos antibacterianos y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes con diarrea luego del uso de antibióticos. Es requerida una historia cuidadosa ya que el inicio de la CDAD ha sido reportado hasta dos meses después de la administración de principios activos antibacterianos.

Ante la sospecha o confirmación de CDAD, se debe suspender el uso de antibióticos adicionales no dirigidos al *C. difficile*. Debe ser iniciado suministro apropiado de fluido y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico dirigido al *C. difficile*, y evaluación quirúrgica.

Los inhibidores del peristaltismo están contraindicados en estos casos.

Superinfección

Con el tratamiento prolongado con Rocephin, los gérmenes no sensibles pueden proliferar, por lo tanto, es esencial el monitoreo del paciente. Si ocurre una superinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

Precipitados de Calcio - Ceftriaxona

Los precipitados de calcio – ceftriaxona fueron detectados en exámenes de ecografías de la vesícula biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona, especialmente a dosis de 1 g por día y más. La probabilidad de formación de este tipo de precipitados parece ser mayor en la población pediátrica. Los precipitados desaparecen tras la interrupción del tratamiento con ceftriaxona y raramente son sintomáticos. En los casos sintomáticos es recomendado un tratamiento conservador, no quirúrgico. El médico también debe considerar la discontinuación del tratamiento con ceftriaxona basado en la evaluación de riesgo – beneficio individual.

Pancreatitis

Una pancreatitis de origen posiblemente colestásico ha sido reportada en raros casos en pacientes tratados con Rocephin. La mayoría de los pacientes tenían factores de riesgo para colestasis y de vesícula biliar durante la consulta tales como un tratamiento previo extensivo, una enfermedad grave, o una nutrición parenteral completa. No puede ser excluido que a partir de precipitaciones causadas por Rocephin en la vesícula biliar actúe como un disparador o co – factor.

La ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de su unión con la albúmina sérica. Por lo tanto, no está indicado el tratamiento de recién nacidos con hiperbilirrubinemia (véase *Contraindicaciones* en la sección 2).

Encefalopatía

Se han reportado encefalopatías tras la utilización de ceftriaxona (véase la sección 4), particularmente en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal severa (véase la sección 3) o con trastornos del sistema nervioso central. Si se sospecha de encefalopatía relacionada con el uso de ceftriaxona (por ejemplo, disminución del nivel de conciencia, alteración del estado mental, mioclonía, convulsiones), se debe considerar la discontinuación de la ceftriaxona.

Monitoreo de parámetros sanguíneos

Durante el tratamiento prolongado debe ser hecho un recuento de sangre completa a intervalos regulares.

Investigaciones

Test de Coombs con falsos positivos, test de galactosemia con falsos positivos, resultados falsos positivos para los métodos no enzimáticos de medición de la glicemia.

Insuficiencia Renal

Se advierte precaución en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento concomitante con aminoglucósidos y diuréticos.

Recién Nacidos, Infantes y Adolescentes

La ceftriaxona no debe ser mezclada o coadministrada con soluciones que contienen calcio, aún si las soluciones son administradas vía diferentes líneas de infusión. Han sido reportados casos de reacciones fatales por precipitados de ceftriaxona cálcica en riñones y pulmones de neonatos, aún si la ceftriaxona y las soluciones contentivas de calcio tienen distintas líneas de infusión y tiempos de administración. Por lo tanto, las soluciones intravenosas contentivas de calcio no deben ser suministradas a neonatos por al menos 48 horas luego de la última administración de Rocephin (véase *Contraindicaciones* en la sección 2).

En otros grupos etarios no son conocidos casos de precipitación de ceftriaxona cálcica intravascular luego del uso concomitante de ceftriaxona y soluciones intravenosas que contienen calcio. Sin embargo, todos los pacientes deben evitar la coadministración.

Precauciones relativas a la lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.)

El riesgo de efectos adversos severos causados por anestésicos locales, como la lidocaína, aumenta en las siguientes situaciones:

- Pacientes Ancianos
- Pacientes en pobre condición general
- Bloqueo AV (ya que los anestésicos locales pueden retardar la conducción)
- Enfermedad hepática severa
- Insuficiencia renal severa

En estos casos, la inyección i.m. de Rocephin (con disolvente a base de lidocaína) debe ser hecha con extremo cuidado.

Los pacientes tratados con agentes antiarrítmicos de clase III (e.g. amiodarona) deben ser monitoreados y monitoreados por EC porque los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Las inyecciones de soluciones con contenido de lidocaína en el área de cabeza y cuello, si son administradas accidentalmente por vía intra- arterial pueden causar síntomas en el sistema nervioso central aún a dosis bajas.

Embarazo y lactancia

Embarazo

La ceftriaxona penetra la barrera placentaria .

No hay estudios clínicos controlados en embarazo. Aunque no fueron encontradas propiedades mutagénicas o teratogénicas en los estudios preclínicos correspondientes, Rocephin debe ser utilizado durante el embarazo, especialmente en los primeros tres meses, solo bajo la indicación más estricta.

La lidocaína (contenida en el disolvente para la inyección i.m.) pasa a través de la barrera placentaria. Por lo tanto, la inyección i.m. de ceftriaxona no debe ser utilizada durante el embarazo (especialmente en los primeros tres meses). Si es absolutamente necesario utilizar Rocephin, se debe recurrir a la administración de una preparación sin lidocaína.

El uso de anestésicos locales tales como lidocaína durante el parto, puede causar efectos adversos en la madre y en el niño no nacido (por ej. bradicardia).

Lactancia

Ya que la ceftriaxona es excretada en la leche materna, aunque en bajas concentraciones, y también la lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.), no debe ser utilizada durante la lactancia. Si el tratamiento es absolutamente necesario, la lactancia debe ser interrumpida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuados los estudios correspondientes.

Durante el tratamiento con Rocephin pueden ocurrir efectos adversos (tales como mareos) que pueden afectar la capacidad para conducir y para utilizar máquinas (véase la sección 4). Los pacientes deben tener precaución al conducir o al operar maquinarias.

3. ¿Cómo usar Rocephin?

Dosis y Forma de administración

Para la administración intramuscular (i.m.) es utilizado un disolvente que contiene lidocaína. Por lo tanto, antes de la inyección i.m. de ceftriaxona, debe ser descartada cualquier contraindicación a la lidocaína (véase *Contraindicaciones* en la sección 2).

No se debe utilizar diluyentes que contienen calcio, como solución de lactato Ringer o solución de Hartmann para reconstituir Ceftriaxona, ya que se puede producir precipitado.

Dosificación:

Adultos y niños mayores de doce años

En general, 1 - 2 g de Rocephin una vez al día (cada 24 horas). Para infecciones severas o en presencia de gérmenes moderadamente sensibles, la dosis única diaria puede ser incrementada a 4 g.

Recién nacidos, Lactantes y Niños hasta doce años de edad

Los siguientes esquemas de dosificación son recomendadas para la dosis única diaria:

Recién nacidos (hasta 14 días de edad)

Una dosis diaria de 20 - 50 mg/kg de peso corporal; no exceder 50 mg por kg.

Rocephin está contraindicado en infantes prematuros hasta una edad post menstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad postnatal) (véase *Contraindicaciones* en la sección 2)

Rocephin está contraindicado en neonatos (\leq 28 días), que necesitan (o es probable que necesiten) ser tratados con soluciones que contienen calcio intravenoso, incluyendo infusiones continuas con contenido de calcio, por ejemplo, en el contexto de nutrición parenteral, por el riesgo de formación de precipitados de calcio - ceftriaxona (véase *Contraindicaciones* en la sección 2).

Infantes, Lactantes y Niños (de 15 días a 12 años de edad)

Una dosis diaria de 20 - 80 mg/kg.

En niños con peso de 50 kg o más puede ser utilizada la posología usual para adultos.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la posología de Rocephin en pacientes ≥ 65 años, siempre y cuando no exista insuficiencia severa de la función renal y hepática.

Duración del tratamiento

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

Terapia en combinación

Ha sido demostrado experimentalmente un sinergismo entre Rocephin y aminoglicósidos en lo concerniente a muchas bacterias Gram negativas. Aunque no siempre es predecible el aumento de la eficacia de tales combinaciones, es conveniente considerar la combinación en infecciones severas, amenazadoras de la vida, por microorganismos tales como *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad química entre Rocephin y aminoglicósidos, los dos fármacos deben ser administrados separadamente y administrados a la dosis respectiva recomendada.

Instrucciones especiales para la dosificación

Meningitis

En el caso de meningitis bacteriana en infantes y niños, el tratamiento debe instaurarse a razón de 100 mg/kg (no más de 4 g) una vez al día. Una vez identificado el patógeno y haya sido determinada su sensibilidad, la dosificación puede ser reducida en consecuencia. Los mejores resultados son obtenidos con la siguiente duración de tratamiento:

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

Enfermedad de Lyme

La posología en el caso de enfermedad de Lyme es de 50 mg por kg, hasta un máximo de 2 g en niños y adultos, administrados una vez al día por 14 días.

Gonorrea

Para el tratamiento de la gonorrea (cepas productoras y no productoras de penicilinasas) se recomienda una dosis única de 0,25 g de Rocephin por vía i.m.

Profilaxis perioperatoria

Para evitar las infecciones post – operatorias en un procedimiento contaminado o susceptible de contaminación, es recomendado que sea suministrada una dosis única de – dependiendo del riesgo de infección – 1 - 2 g de Rocephin de 30 – 90 minutos antes de la cirugía. En intervención coloproctal, ha sido aprobada la administración simultánea de Rocephin y un derivado del 5-nitroimidazol, tal como el ornidazol.

Pacientes con alteraciones en la función renal

No es necesario ajustar la dosis siempre que la función hepática no se vea afectada. Sin embargo, en casos de insuficiencia renal pre - terminal (depuración de creatinina < 10 ml/min) la dosis diaria de Rocephin no debe exceder los 2 g.

La ceftriaxona no es eliminada por diálisis peritoneal o hemodiálisis. Los pacientes en diálisis, por lo tanto, no necesitan una administración complementaria después de la diálisis. La dosis diaria de 2 g no debe ser excedida en pacientes con diálisis.

Pacientes con alteraciones de la función hepática

No es necesario el ajuste de la dosis de Rocephin siempre que la función renal no esté alterada.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática severa

En caso de trastorno concomitante grave de las funciones renal y hepática se recomienda el monitoreo clínico de la seguridad y la eficacia.

Instrucciones para la administración: véase la sección 6.

Sobredosis

Ceftriaxona:

Las concentraciones plasmáticas demasiado altas de ceftriaxona no pueden ser reducidas por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Para el tratamiento de las sobredosis se recomiendan medidas sintomáticas.

Lidocaína (contenida en el disolvente para la inyección i.m.):

Las reacciones tóxicas debidas a sobredosis con lidocaína afectan principalmente al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular. La toxicidad del sistema nervioso central se manifiesta progresivamente y la severidad de los síntomas aumenta continuamente.

En el caso de inyección intravascular accidental, los siguientes síntomas aparecen inmediatamente (es decir, dentro de 1 a 3 minutos), mientras que en el caso de una sobredosis se manifiestan solo después de un período de 20 a 30 minutos.

Los síntomas precoces de una sobredosis son los siguientes: bostezos, parestesia (especialmente perioral), obnubilación, agitación, sensación de mareos, acúfenos, hiperacusia, trastornos de la visión, disartria y ataxia, náuseas y vómitos. En los casos de intoxicaciones de severidad moderada se pueden producir espasmos musculares, así como convulsiones generalizadas posiblemente seguidas por pérdida de conocimiento, depresión respiratoria y coma.

En casos severos, también pueden presentarse efectos cardiovasculares (generalmente después de la aparición de los síntomas del sistema nervioso central). Los síntomas incluyen caída de la presión arterial, bradicardia, y arritmia. Las intoxicaciones severas pueden llevar a un bloqueo AV completo y a un paro cardíaco.

Si hay signos de toxicidad sistémica aguda, la inyección debe ser interrumpida inmediatamente. No existe un antídoto específico, el tratamiento de la sobredosis es sintomático. En el caso de paro cardíaco se inicia una reanimación cardiopulmonar rápida, incluyendo tratamiento de acidosis.

4. Posibles efectos adversos

A continuación, son listados de primeros los efectos adversos que son típicos para la administración sistémica de ceftriaxona y que también pueden ocurrir luego de la inyección i.m. de ceftriaxona (con lidocaína). La siguiente sección describe los efectos adversos observados con el uso de lidocaína. No hay datos específicos sobre el uso combinado de ceftriaxona y lidocaína.

Los datos para la determinación de la frecuencia de las reacciones adversas al fármaco son de estudios clínicos. Para clasificar las frecuencias son utilizadas las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($< 1/10, \geq 1/100$); ocasionales ($< 1/100, \geq 1/1.000$); raros ($< 1/1.000, \geq 1/10.000$); muy raros ($< 1/10.000$) y casos aislados.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas a ceftriaxona son eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, rash y elevación de enzimas hepáticas.

Ceftriaxona con / sin Lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.)

Durante el tratamiento con Rocephin fueron observadas las siguientes reacciones adversas al medicamento, las cuales disminuyeron bien espontáneamente o después de la discontinuación del medicamento:

Infecciones e infestaciones

Ocasionales: micosis del tracto genital.

Raros: colitis pseudomembranosa.

Casos aislados: superinfección con organismos no sensibles.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Frecuentes: eosinofilia, leucopenia, trombopenia, prolongación de tiempo de tromboplastina.

Ocasionales: granulocitopenia, anemia, coagulopatía, aumento de creatinina sérica.

Han sido observados casos aislados de agranulocitosis ($<500/\text{mm}^3$), la mayoría de los cuales a dosis totales de 20 g o más.

Para tratamiento prolongado el recuento sanguíneo debe ser monitoreado regularmente. Ha sido reportada una pequeña prolongación del tiempo de protrombina.

Trastornos del sistema nervioso

Ocasionales: cefalea, vértigo.

Raros: encefalopatía.

Casos aislados: convulsiones.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Raros: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, heces delgadas.

Ocasionales: náusea, vómito.

Muy raros enterocolitis pseudomembranosa.

Casos aislados: pancreatitis *, estomatitis, glositis.

* Posiblemente causados por la obstrucción de los ductos biliares. La mayoría de los pacientes afectados tenían factores de riesgo para obstrucción biliar, por ejemplo, una intervención quirúrgica mayor, una enfermedad severa, o una alimentación exclusivamente parenteral. No puede ser descartado que Rocephin juegue un rol como disparador o cofactor en la formación de precipitado en la bilis.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Precipitación de sal de calcio sintomática en la vejiga de niños, colelitiasis reversible en niños. Este trastorno es raro en adultos (véase *Advertencias y precauciones* en la sección 2).

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

Raros: kernícterus.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: exantema, edema.

Ocasionales: prurito.

Raros: urticaria.

Casos aislados: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG), reacciones de piel severas (eritema multiforme, síndrome de Stevens – Johnson o síndrome de Lyell / necrólisis epidérmica tóxica).

Trastornos renales y de las vías urinarias

Raros: oliguria, hematuria, glicosuria.

Ha sido observada la precipitación de ceftriaxona en el tracto urinario, principalmente en niños tratados con dosis altas (≥ 80 mg/kg/día o dosis total mayor de 10 g) y otros factores de riesgo (por ej. deshidratación, reposo en cama, etc.). Este efecto secundario puede ser asintomático o sintomático, lo que lleva a una obstrucción uretral en la insuficiencia renal aguda post renal, pero generalmente es reversible luego de la interrupción de Rocephin.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración

Ocasionales: reacciones de flebitis en el sitio de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, sensación de calor, enrojecimiento, flebitis, extravasación, hinchazón, erupción, prurito, inflamación, induración, hematoma, infección, absceso en el lugar de la inyección), fiebre.

Raros: edema, escalofrío, reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Efectos adversos post - comercialización

Frecuencia desconocida: reacciones cutáneas severas de origen medicamentoso (SCAR) (véase *Advertencias y precauciones* en la sección 2).

Interacciones con el calcio

Fueron hechos dos estudios *in vitro* para investigar la interacción entre la ceftriaxona y el calcio, uno con plasma de adultos y el otro con sangre del cordón neonatal. Fueron utilizadas concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (en exceso *in vivo* alcanzada por infusión de 2 gramos de ceftriaxona por 30 minutos) en combinación con concentraciones de calcio hasta 12 mM (48 mg/dL). La recuperación de ceftriaxona del plasma estuvo reducida a concentraciones de calcio de 6 mM (24 mg/dL) o mayores en plasma de adultos o 4 mM (16 mg/dL) o mayor en el plasma neonatal. Esto puede reflejar precipitación de ceftriaxona cálcica.

Ha sido reportado un pequeño número de casos fatales involucrando examen post mortem de material cristalino en los pulmones y riñones en neonatos recibiendo Rocephin y soluciones contentivas de calcio. En algunos casos, el mismo tubo para la infusión había sido utilizado para Rocephin y las soluciones contentivas de calcio, y en algunos casos, ha sido encontrado un precipitado en el tubo para infusión. Ha sido reportada al menos una muerte en un recién nacido recibiendo Rocephin y soluciones contentivas de calcio en diferentes momentos y vía tubos de infusión distintos; en este recién nacido no fue detectado material cristalino en el momento de la autopsia. No hay reportes comparables en pacientes no recién nacidos (véase *Advertencias y precauciones* en la sección 2).

Lidocaína (contenida en el disolvente para inyección i.m.)

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: reacciones anafilácticas.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: nerviosismo, ansiedad, euforia, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, parestesia, somnolencia, sensibilidad al tacto, temblores, disartria, convulsiones,

pérdida de conciencia.

Raros: neuropatía.

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, diploide.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: acúfenos.

Ocasionales: hiperacusia.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia, hipotensión, hipertensión.

Raros: arritmias, colapso cardiovascular, paro cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: depresión respiratoria, paro respiratorio.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náusea, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida: lesiones cutáneas, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos

Frecuentes: espasmos musculares.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: edemas, sensación de frío y/o calor.

Informe a su médico o farmacéutico si experimenta alguno de los efectos adversos que se indican arriba.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento. Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de emisión de informes. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com/ Teléfono: 01-630-2930.

5. Conservación de Rocephin

No conservar a temperatura superior a 30°C y mantener el vial en el envase exterior, para proteger de la luz.

El desecho de preparaciones farmacéuticas en el ambiente requiere ser mantenido en un mínimo. Los medicamentos no deben ser desechados en aguas residuales ni en la basura casera. Luego de concluir el tratamiento, o después de que el medicamento ha expirado, debe ser colocado en el empaque original en el punto de despacho (médico o farmacéutico) para su desecho apropiado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición:

- El principio activo es ceftriaxona.
- Los demás componentes son:
 - Vial de polvo: No contiene excipientes
 - Ampolla de Disolvente: Cada ampolla de 3.5 mL de Clorhidrato de Lidocaína al 1% contiene agua para inyección .

Presentación:

Caja de cartón con 1 y 5 viales de vidrio tipo I incoloro conteniendo polvo para solución inyectable + 1 y 5 ampollas de vidrio tipo I incoloro conteniendo disolvente clorhidrato de lidocaína al 1% x 3.5 mL.

Incompatibilidades

Rocephin no debe ser mezclado con soluciones que contienen calcio tales como soluciones de Hartmann y Ringer (véase *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones e Interacciones* en la sección 2).

La ceftriaxona es incompatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol, y aminoglicósidos.

Rocephin solo puede ser mezclado con los medicamentos mencionados en «Instrucciones para el uso».

Instrucciones para el uso

La solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente luego de la preparación. Dependiendo de la concentración, las soluciones muestran un color entre amarillo pálido y marrón amarillento. Esta propiedad del principio activo es irrelevante para la eficacia o tolerabilidad del medicamento.

Inyección intramuscular

Para inyección i.m., disuelva Rocephin a razón de 1 g en 3,5 mL de una solución de lidocaína al 1% e inyecte profundamente en un área muscular relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en el mismo lugar.

La solución que contiene lidocaína nunca debe inyectarse por vía intravenosa (véase *Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones* en la sección 2).

Para la reconstitución de las ampollas de Rocephin, no deben ser utilizadas las soluciones que contienen calcio tales como las soluciones de Ringer o de Hartmann, debido a la posible formación de precipitados. Los precipitados de calcio - ceftriaxona también pueden formarse cuando Rocephin es mezclado con soluciones que contienen calcio en el mismo tubo de infusión. Rocephin no debe utilizarse al mismo tiempo que las soluciones de perfusión que contienen calcio, incluyendo las perfusiones continuas que contienen calcio con un conector en Y, por ejemplo, como alimentos parenterales. Sin embargo, con excepción de los neonatos, Rocephin y las soluciones que contienen calcio pueden ser utilizadas sucesivamente en otros pacientes si los tubos de perfusión son enjuagados cuidadosamente con una solución compatible entre las perfusiones (véase *Interacciones* en la sección 2).

Periodo de validez

36 meses.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no

se encuentra vigente.

Estabilidad después de abierto

Las soluciones reconstituidas conservan la estabilidad física y química durante un máximo de 6 horas a temperatura ambiente (o hasta 24 horas en el refrigerador a 2 - 8 °C). Por razones microbiológicas, las soluciones reconstituidas deben utilizarse inmediatamente después de la preparación.

Titular del registro sanitario

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Roche Farma (PERU) S.A.

Ca. Dionisio Derteano 144 Of. 1301, San Isidro, Lima 27 Teléfono: + 51 630 2930

Fecha de revisión: Marzo 2022

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños