

Acantex[®]

Ceftriaxona

Antibiótico cefalosporínico de amplio espectro

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

1.3 Vía de administración

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

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: ceftriaxona en la forma de sal disódica.

Viales con 1 g de ceftriaxona en polvo, sin excipientes.

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

Disolvente para administración parenteral:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

- sepsis
- meningitis;
- borreliosis de Lyme diseminada (fase precoz y tardía de la enfermedad);
- infecciones abdominales (peritonitis, infecciones de las vías biliares y del tracto gastrointestinal);
- infecciones de los huesos, de las articulaciones, de los tejidos blandos, de la piel y heridas;
- infecciones en pacientes con defensas inmunitarias disminuidas;
- infecciones renales y de las vías urinarias;
- Infecciones del aparato respiratorio, en particular las neumonías, así como las infecciones de la esfera otorrinolaringológica;
- infecciones de los órganos genitales, inclusive gonorrea;

Profilaxis perioperatoria de las infecciones en caso de intervenciones del tracto gastrointestinal, vías biliares, aparato genitourinario, pero únicamente en caso de contaminación potencial o manifiesta.

2.2 Posología y forma de administración

Indicaciones generales

Dosis habitual

Adultos y niños mayores de 12 años

En general, 1-2 g de Acantex, una vez por día (cada 24 horas). En infecciones severas o en presencia de gérmenes medianamente sensibles la dosis puede aumentarse hasta 4 g, una vez por día.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía según la indicación y la evolución de la enfermedad. Como ocurre con los tratamientos antibióticos en general, la administración de Acantex 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.

Politerapia

Bajo condiciones experimentales se ha demostrado sinergismo entre Acantex y los aminoglucósidos sobre numerosos bacilos Gramnegativos. A pesar de que el aumento de actividad de estas asociaciones no es siempre predecible, debe considerarse su empleo en infecciones graves, que ponen en riesgo la vida del paciente, debidas a organismos tales como *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad química entre Acantex y los aminoglucósidos, deben ser administrados por separado, en las dosis recomendadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Formas de administración

En general, las soluciones deben ser utilizadas inmediatamente después de su preparación.

Las soluciones reconstituidas conservan su estabilidad fisicoquímica durante 6 horas a temperatura ambiente (o durante 24 horas a 2-8°C). En función de la concentración las soluciones y el tiempo de conservación, presentan una coloración que oscila entre el amarillo pálido a ámbar. Esta propiedad del principio activo no tiene importancia desde el punto de vista de la eficacia o de la tolerancia.

Acantex Polvo para solución inyectable I.M.

Inyección intramuscular:

(Envases para inyección intramuscular: Frasco-ampolla con 1 g + 1 ampolla de solvente (3,5 mL) de solución de clorhidrato de lidocaína al 1%).

Se disuelve 1 g en 3,5 mL de solución de clorhidrato de lidocaína al 1% y se aplica por vía intramuscular profunda en un músculo relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en cada lado. **En ningún caso la solución de clorhidrato de lidocaína se administrará por vía intravenosa (v. 2.3 Contraindicaciones).**

Acantex Polvo para solución inyectable I.V.

Inyección intravenosa:

(Envases para inyección intravenosa: Frasco-ampolla con 1 g + 1 ampolla de 10 mL de agua para inyectable).

Se disuelve 1 g en 10 mL de agua estéril para inyección y se administra por vía directa en el curso de 2 a 4 minutos.

Perfusión intravenosa:

(Envases para inyección intravenosa: Frasco-ampolla con 1 g + 1 ampolla de 10 mL de agua para inyectable).

Se disuelven 2 g de Acantex en 40 mL de una de las siguientes soluciones libres de calcio: cloruro sódico al 0,9%, cloruro sódico 0,45% + dextrosa 2,5%, dextrosa al 5%, dextrosa al 10%, dextrano al 6% en dextrosa al 5%, y agua para inyectable. La perfusión debe durar por lo menos 30 minutos. Las soluciones de Acantex 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 Acantex o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

para subdiluir un vial reconstituido para administración i.v., ya que podrían formarse precipitados. También pueden formarse precipitados de ceftriaxona cálcica si se mezcla Acantex con soluciones que contengan calcio en la misma vía de administración i.v. Acantex no debe administrarse simultáneamente con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las perfusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Acantex puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si las vías de perfusión se lavan a fondo, entre las perfusiones, con un líquido compatible (v. 2.3 *Contraindicaciones*, 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 2.8 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

No se ha descrito ninguna interacción entre la ceftriaxona y productos orales con calcio ni entre la ceftriaxona 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 Acantex (contenido nominal)	Añadir un volumen de solución de lidocaína al 1% de:	Solución inyectable resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
1 g	2,9 mL	3,6 mL	285 mg/mL
Soluciones para inyección intravenosa			
Producto Acantex (contenido nominal)	Añadir un volumen de agua para preparaciones inyectables de:	Solución inyectable resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
1 g	9,4 mL	10,1 mL	100 mg/mL
Soluciones para perfusión intravenosa			
Producto Acantex (contenido nominal)	Añadir un volumen de solución para perfusión sin calcio de:	Solución para perfusión resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
2 g	39 mL	40,4 mL	50 mg/mL

Uso en pediatría

Neonatos, lactantes y niños ≤12 años

Se recomienda la siguiente dosis para la administración una vez al día:

Neonatos (hasta 14 días): 20-50 mg por Kg de peso por día, sin sobrepasar los 50 mg/Kg. Acantex está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica) (v. 2.3 Contraindicaciones).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Neonatos, lactantes y niños (15 días hasta 12 años): 20-80 mg/Kg de peso por día.

En niños con peso corporal mayor de 50 Kg, deberá administrarse la dosis del adulto.

En los lactantes y niños \leq 12 años, la dosis intravenosas \geq 50 mg/Kg de peso, deberán suministrarse por perfusión en un período no menor de 30 minutos. En los neonatos, las dosis i.v. se administrarán durante 60 minutos para reducir el riesgo de encefalopatía bilirrubínica.

Meningitis

En la meningitis bacteriana, en *lactantes y niños*, el tratamiento comienza con dosis de 100 mg/Kg (no exceder los 4 g), una vez por día. Cuando el organismo causal ha sido identificado y su sensibilidad determinada, la dosis puede reducirse. Se ha demostrado la efectividad de los siguientes esquemas de duración del 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 Acantex en los pacientes \geq 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. Solamente en casos de insuficiencia renal preterminal (clearance de creatinina $<$ 10 mL por minuto), la dosis de Acantex no deberá exceder de 2 g diarios. 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. Deberán controlarse las concentraciones séricas para determinar posibles ajustes posológicos, dado que la velocidad de eliminación puede estar reducida en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Acantex, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Enfermedad de Lyme (Borreliosis)

Dosis de 50 mg/Kg hasta un máximo de 2 g, en niños y adultos, administrados una vez por día, durante 14 días.

Gonorrea

Para el tratamiento de la gonorrea no complicada (cepas productoras y no productoras de penicilinasa) se recomienda una inyección intramuscular única de 250 mg de Acantex.

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 Acantex, 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

Acantex está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la ceftriaxona, a cualquiera de sus excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la penicilina o a otros betalactámicos pueden tener mayor riesgo de hipersensibilidad a la ceftriaxona (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Hipersensibilidad*).

Lidocaína

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

Neonatos prematuros

Acantex 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. Estudios *in vitro* han demostrado que ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de su ligadura a la albúmina sérica, conduciendo a un posible riesgo de encefalopatía por bilirrubina en estos pacientes.

Neonatos y soluciones i.v. que contienen calcio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Acantex está contraindicado en recién nacidos (≤ 28 días) si éstos requieren (o se supone que van a necesitar) tratamiento con soluciones I.V. que contienen calcio, incluyendo perfusiones continuas que contienen calcio tales como nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxonato de calcio (véanse 2.2 *Posología y forma de administración* y 2.4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Se ha notificado un pequeño número de casos de resultados fatales en los cuales se registró material cristalino en los pulmones y riñones en la autopsia de recién nacidos que habían recibido Acantex y líquidos que contenían calcio. En algunos de estos casos, la misma línea de perfusión intravenosa se utilizó tanto para Acantex como para los líquidos que contenían calcio y en algunos se observó un precipitado en la línea de perfusión intravenosa. Por lo menos, se informó un desenlace fatal en un recién nacido al que se había administrado Acantex y líquidos que contenían calcio en diferentes momentos mediante distintas líneas intravenosas; no se observó material cristalino en la autopsia de este recién nacido. No hubo informes similares de otros pacientes que no fueran recién nacidos (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 ha observado anemia hemolítica mediada por el sistema inmune en pacientes que recibieron antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, incluyendo Acantex. Casos severos de anemia hemolítica, incluyendo decesos, han sido informados durante el tratamiento tanto en adultos como en niños. Si un paciente desarrolla anemia mientras es tratado con ceftriaxona, el diagnóstico de anemia asociado con una cefalosporina debe ser considerado y ceftriaxona debe ser discontinuada hasta que se determine la causa.

Diarrea por Clostridium difficile (DCD)

Se ha notificado *Clostridium difficile* asociado con diarrea (CDAD) con el empleo de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Acantex, y puede oscilar en intensidad desde diarrea suave hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos modifica la flora normal del colon conduciendo a sobrecrecimiento de *C. difficile*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* que hiperproducen toxinas pueden incrementar la morbilidad y la mortalidad, dado que estas infecciones pueden ser refractarias a las terapias antimicrobianas y pueden requerir colectomía. CDAD debe ser considerado en todos los pacientes que presentan diarrea con el empleo de antibióticos. Se requiere efectuar una historia clínica esmerada, dado que se ha informado que CDAD puede sobrevenir más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma CDAD, el empleo del antibiótico en curso no directamente contra *C. difficile* puede requerir ser discontinuado. Como se indique en la clínica, se establecerá un manejo adecuado de los líquidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico de *C. difficile* y evaluación quirúrgica.

Sobreinfección

Así como con otros agentes antibacterianos pueden presentarse sobreinfecciones con microorganismos no susceptibles.

Precipitados de ceftriaxona cálcica

En ecografías de la vesícula biliar se han observado precipitados de ceftriaxona cálcica que 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 casos sintomáticos, se recomienda una conducta conservadora no quirúrgica; 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 existen informes de precipitaciones intravasculares en pacientes que no sean recién nacidos, tratados con ceftriaxona y soluciones que contienen calcio o cualquier otro producto que contenga calcio. Sin embargo, la ceftriaxona no debe ser mezclada o administrada a ningún paciente simultáneamente con soluciones que contengan calcio, incluso por diferentes líneas de perfusión (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 informaron casos de pancreatitis, posiblemente causada por obstrucción biliar en pacientes tratados con Acantex. La mayoría de los pacientes presentaba factores de riesgo de colestasis y litiasis biliar, por ejemplo terapia mayor anterior, enfermedad severa y nutrición exclusivamente parenteral. En este contexto, no puede descartarse que las precipitaciones ocasionadas por Acantex en la vesícula biliar desempeñan la función de factor desencadenante o co-factor.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Pacientes pediátricos

Se ha demostrado la seguridad y la eficacia de Acantex 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.

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

Control del hemograma

Durante tratamientos prolongados deberá controlarse periódicamente el recuento sanguíneo completo.

Influencia en las pruebas de diagnóstico

En los pacientes tratados con Acantex, se pueden obtener resultados falsamente positivos en la prueba de Coombs. Acantex, 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 Acantex 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 Acantex 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. La seguridad en embarazo humano no ha sido establecida. Los estudios reproductivos en animales no han mostrado evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o efectos adversos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

sobre la fertilidad del macho o de la hembra, nacimiento o desarrollo peri o posnatal. En los primates, no se ha observado embriotoxicidad o 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 Acantex se administre a mujeres lactantes.

2.5.4 Uso en pediatría

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales.*

2.5.5 Uso en geriatría

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales.*

2.5.6 Insuficiencia renal

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales.*

2.5.7 Insuficiencia hepática

V. 2.2.1 *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 Acantex en ensayos clínicos

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Eosinofilia	Frecuente
Leucopenia	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
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	
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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado los siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Acantex. 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 hematológicas: Se han comunicado casos aislados de agranulocitosis ($< 500 \text{ mm}^3$), la mayoría de ellos después de 10 días de tratamiento y después de dosis totales de 20 g o más.

Reacciones cutáneas: Pustulosis exantematosa generalizada aguda y casos aislados de reacciones adversas cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson o síndrome de Lyell/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 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 calcio: Dos estudios *in vitro*, uno utilizando plasma adulto y el otro plasma neonatal del cordón umbilical se llevaron a cabo para evaluar la interacción de ceftriaxona y calcio. Las concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (superiores a las concentraciones alcanzadas *in vivo* después de la administración de 2 g de ceftriaxona en perfusión de 30 minutos) se utilizaron en combinación con concentraciones de calcio de hasta 12 mM (48 mg/dL). La recuperación de ceftriaxona del plasma se redujo con concentraciones de calcio de 6 mM (24 mg/dL) o mayores en plasma adulto o de 4 mM (16 mg/dL) o mayores en plasma neonatal. Esto puede ser reflejo de precipitación de ceftriaxona cálcica.

Se ha notificado un pequeño número de casos de resultados fatales en los cuales se registró material cristalino en los pulmones y riñones en la autopsia de recién nacidos que habían recibido Acantex y líquidos que contenían calcio. En algunos de estos casos, la misma línea de perfusión intravenosa se utilizó

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

tanto para Acantex como para los líquidos que contenían calcio y en algunos se observó un precipitado en la línea de perfusión intravenosa. Por lo menos, se informó un desenlace fatal en un recién nacido al que se había administrado Acantex y líquidos que contenían calcio en diferentes momentos mediante distintas líneas intravenosas; no se observó material cristalino en la autopsia de este recién nacido. No hubo informes similares de otros pacientes que no fueran recién nacidos (*v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales*).

Se han comunicado algunos casos de precipitación de la ceftriaxona en las vías urinarias, la mayoría en niños tratados con dosis altas (por ejemplo, dosis diaria mayor 80 mg/Kg) o dosis total mayor de 10 g y presentaban otros factores de riesgo (por ejemplo, deshidratación, reposo en cama). Este evento puede ser asintomático o sintomático y puede dar lugar a una obstrucción uretral e insuficiencia renal aguda postrenal, aunque suele revertir al suspender la administración de Acantex.

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 casos de sobredosis, la concentración de ceftriaxona no puede reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existe ningún antídoto específico. Las sobredosis deben tratarse en forma sintomática.

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 Acantex 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 Acantex. La ceftriaxona no contiene el grupo N-metil-tetrazólico asociado a la posible intolerancia al etanol y a los problemas de sangrado de algunas cefalosporinas. El probenecid no afecta a la eliminación de Acantex. En un estudio *in vitro* se han observado efectos antagonistas 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 Acantex 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 Acantex con soluciones que contengan calcio en la misma vía de administración i.v. Acantex no debe administrarse simultáneamente con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las perfusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Acantex puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si las vías de perfusión se lavan a fondo, entre las perfusiones, 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 resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular de la bacteria. La ceftriaxona posee *in vitro* un amplio espectro de acción con respecto a microorganismos Gramnegativos y Grampositivos. Permanece estable en amplia medida respecto de la mayoría de las β -lactamasas -tanto las penicilinasas como las cefalosporinasas- producidas por bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Es generalmente activa frente a los microorganismos siguientes, tanto *in vitro* como en las 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* (Principalmente *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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 (Principalmente *B. fragilis*) son resistentes.

Clostridium difficile es resistente.

La sensibilidad a la ceftriaxona puede ser determinada mediante el test de difusión (con disco) o el test de dilución (gelosa o caldo de cultivo), técnicas estandarizadas que se utilizan para la determinación de la resistencia, recomendadas por el Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos (*National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS*). En lo que respecta a ceftriaxona, el NCCLS ha fijado los valores límites siguientes para la interpretación de las pruebas:

	Sensible	Moderadamente sensible	Resistente
Prueba de dilución, concentración inhibidora en mg/L	=8	16-32	=64
Prueba de difusión (disco con 30 μ g de ceftriaxona), diámetro de la zona de inhibición	=21	20-14	=13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

en mm

Convendría probar los microorganismos con los discos de ceftriaxona, dado que los tests *in vitro* han mostrado que son activos respecto de determinadas cepas que son resistentes a un disco que contiene antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

En lugar de las recomendaciones del NCCLS, otras normas estandarizadas, DIN o ICS por ejemplo, pueden ser utilizadas para la determinación de la resistencia.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La ceftriaxona manifiesta una cinética no lineal. Todos los parámetros farmacocinéticos, con excepción de la vida media de eliminación, son dosis-dependientes cuando se considera la concentración total (ceftriaxona libre y ceftriaxona ligada a las proteínas) 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

Acantex se administra en inyección intramuscular o en inyección o perfusión i.v. Durante la inyección i.m. de 1 g de ceftriaxona se alcanzó una concentración plasmática máxima de 81 mg/L después de 2-3 horas.

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

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 perfusión 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.

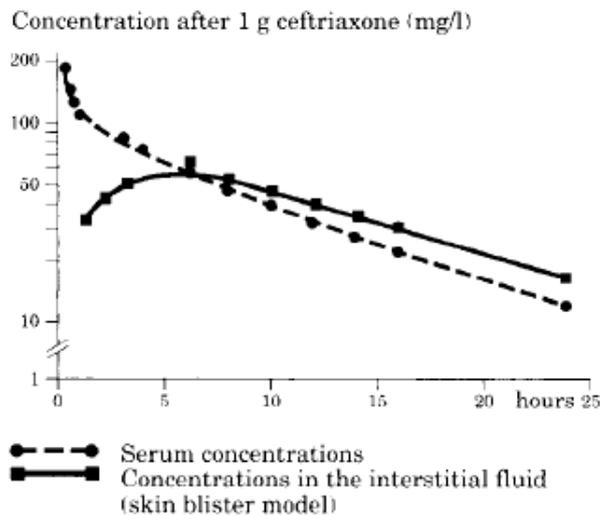
3.2.2 Distribución

El volumen de distribución se sitúa entre 7 y 12 litros.

Después de la administración de una dosis de 1-2 g, la ceftriaxona revela buena penetración en los tejidos y los líquidos biológicos; concentraciones inhibitorias mínimas requeridas respecto de la mayoría de los gérmenes patógenos fueron medidas durante más de 24 horas en más de 60 tejidos y líquidos biológicos, entre los que podemos citar los pulmones, el corazón, las vías biliares, el hígado, el oído medio, la mucosa nasal, los huesos, los líquidos cefalorraquídeo, pleural y prostático, así como la sinovial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Durante la administración intravenosa, la ceftriaxona difunde rápidamente en el líquido intersticial, donde concentraciones bactericidas respecto de los gérmenes sensibles persisten durante más de 24 horas (v. figura, continuación adelante)



Unión a las proteínas

La ceftriaxona se une de manera reversible a la albúmina. 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 a medida que la concentración aumenta. (hasta un 85% si la concentración plasmática es de 300 mg/L).

Penetración en determinados tejidos

La ceftriaxona atraviesa las meninges. La penetración es mayor cuando las meninges están inflamadas. La medida 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 la barrera placentaria y se excreta en pequeña cantidad en la leche materna.

3.2.3 Metabolismo

La ceftriaxona no se metaboliza en el organismo propiamente dicho, sólo después de haber sido excretada con la bilis en la luz intestinal se transforma en metabolitos inactivos por la flora intestinal.

3.2.4 Eliminación

El clearance plasmático es de 10-22 mL/minuto y el clearance renal de 5-12 mL/minuto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La ceftriaxona se elimina bajo forma inmodificada en un 50-60% por los riñones y en un 40-50% con la bilis.

La vida media plasmática en el adulto es de aproximadamente 8 horas.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 Acantex.

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.

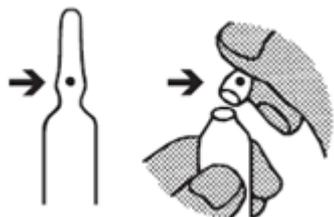
3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

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

4. DATOS FARMACÉUTICOS

Instrucciones para la apertura de la ampolla de vidrio del solvente.

- Tomar la ampolla y golpear suavemente su parte superior con un dedo, así todo el contenido pasará a la parte inferior.
- Luego colocar el pulgar por encima del punto coloreado y romper la ampolla presionando hacia atrás, como se indica en la figura a continuación.



4.1 Conservación

Acantex polvo para solución inyectable I.M.:

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en el envase original cerrado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El producto reconstituido en condiciones asépticas validadas en Lidocaína clorhidrato 1% mantiene su estabilidad física y química durante 6 horas almacenado a temperatura ambiente o 24 horas en el refrigerador entre 2-8°C.

Acantex Polvo para solución inyectable I.V.

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en el envase original cerrado.

El producto reconstituido en condiciones asépticas validadas (en una de las siguientes soluciones: cloruro sódico al 0,9%, cloruro sódico 0,45% + dextrosa 2,5%, dextrosa al 5%, dextrosa al 10%, dextrano al 6% en dextrosa al 5%, y agua para inyectable) mantiene su estabilidad física y química durante 6 horas almacenado a temperatura ambiente o 24 horas en el refrigerador entre 2-8°C.

Periodo de validez

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

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Eliminación de medicamentos vencidos/no utilizados

La liberación de productos farmacéuticos en el ambiente debe ser minimizada. Los medicamentos no deben ser arrojados por los desagües domiciliarios y debe evitarse su eliminación a través de los desechos del hogar. Utilizar los "sistemas de recolección" establecidos según las normas locales.

Eliminación de jeringas/elementos punzantes

Se deben respetar estrictamente los siguientes puntos referidos al uso y eliminación de jeringas y otros elementos punzantes:

- Agujas y jeringas no se deben nunca volver a usar.
- Ubicar todas las jeringas y agujas utilizadas en un recipiente para elementos punzantes (recipiente desechable a prueba de pinchazos).
- Conservar este 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.

Nota: "Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

4.3 Presentación

Envases para inyección intramuscular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Frasco-ampolla con 1 g + 1 ampolla de solvente (3,5 mL) de solución de clorhidrato de lidocaína al 1%, envase con 1.

Envases para inyección intravenosa

Frasco-ampolla con 1 g + 1 ampolla de 10 mL de agua para inyectable, envase con 1.

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de mayo 2023 (CDS 10.0)