

FOGLIO ILLUSTRATIVO

RAGEX

"1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare"

Ceftriaxone

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antibiotico; antibatterico betalattamico per uso sistemico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi "difficili" o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici.

In particolare il prodotto trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi. Profilassi delle infezioni chirurgiche.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità alle cefalosporine o ad uno qualsiasi degli eccipienti. In caso di ipersensibilità alle penicilline, si deve tener presente la possibile insorgenza di allergia crociata. Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Il ceftriaxone è inoltre controindicato nei:

- neonati prematuri fino ad una età corretta di 41 settimane (settimane di gestazione + settimane di vita);
- neonati a termine (fino a 28 giorni di età) se:
 - con ittero o presenza di ipoalbuminemia o acidosi dato che queste sono condizioni nelle quali la bilirubina potrebbe essere alterata
 - dovessero richiedere (o si pensa che possano richiedere) un trattamento IV con calcio o con infusioni che contengono calcio a causa del rischio di precipitazione del ceftriaxone con il calcio (vedi Precauzioni per l'uso, Effetti indesiderati e Dose, modo e tempo di somministrazione).

PRECAUZIONI PER L'USO

Sono stati descritti casi di reazione fatale dovuti alla presenza di precipitati di calcio a livello polmonare e renale in neonati prematuri e a termine di età inferiore ad 1 mese. Ad almeno uno di questi neonati era stato somministrato ceftriaxone e calcio in momenti differenti e attraverso vie di infusione differenti. Dai dati scientifici disponibili al momento, non risultano casi di precipitazione intravascolare confermata in pazienti che non siano neonati, trattati con ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio o qualsivoglia altro prodotto contenente calcio. Gli studi in vitro hanno dimostrato che i neonati hanno un rischio maggiore di formazione di precipitati di ceftriaxone-calcio rispetto ad altri gruppi d'età.

Il ceftriaxone non deve comunque essere mescolato o somministrato simultaneamente con soluzioni contenenti calcio per somministrazione IV in pazienti di qualsivoglia età, anche se per linee di infusione differenti o in siti di infusione diversi.

Comunque, nei pazienti di età maggiore di 28 giorni, il ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati sequenzialmente uno dopo l'altro se si utilizzano linee di infusione in siti differenti o se le linee di infusione sono sostituite o se sono accuratamente lavate con soluzione fisiologica salina tra le due infusioni per

evitare la precipitazione. Nei pazienti che necessitano infusione continua di soluzioni TNP di sali di calcio, gli operatori sanitari potrebbero dover considerare l'uso di un antibatterico alternativo che sia privo di questo rischio di precipitazione. Se l'uso di ceftriaxone è considerato necessario nei pazienti che necessitano nutrizione continua, la soluzione TNP e il ceftriaxone possono essere somministrati simultaneamente, sebbene attraverso linee di infusione differenti in siti differenti. In alternativa, l'infusione delle soluzioni TNP dovrebbe essere interrotta durante l'infusione di ceftriaxone, prendendo in considerazione il consiglio di lavare le linee di infusione tra la somministrazione delle due soluzioni (vedi Controindicazioni, Effetti indesiderati e Dose, modo e tempo di somministrazione).

Prima di iniziare la terapia con RAGEX, dovrebbe essere svolta un'indagine accurata per stabilire se il paziente ha manifestato in passato fenomeni di ipersensibilità alle cefalosporine, penicilline ed altri farmaci.

Il prodotto deve essere somministrato con cautela in pazienti allergici alla penicillina poiché sono descritti casi di ipersensibilità crociata fra penicilline e cefalosporine. A causa dell'imaturità delle funzioni organiche, i prematuri non dovrebbero essere trattati con dosi di RAGEX superiori a 50 mg/Kg/die.

Come per gli altri antibiotici l'impiego protratto può favorire lo sviluppo di batteri resistenti ed in caso di superinfezione occorre adottare le misure più appropriate.

Reazioni acute di ipersensibilità possono richiedere l'uso di adrenalina ed altre misure di emergenza. Le preparazioni contenenti lidocaina non devono essere somministrate per via endovenosa ed a pazienti allergici a questo anestetico locale. Se si evidenziano segni di infezione, il microrganismo responsabile dovrebbe essere isolato ed una opportuna terapia, basata sui test di sensibilità, dovrebbe venire adottata.

Analisi su campioni raccolti prima dell'inizio della terapia dovrebbero venire effettuate per determinare la sensibilità a ceftriaxone del microrganismo responsabile. La terapia con RAGEX può essere comunque iniziata in attesa dei risultati di queste analisi ed il trattamento dovrebbe comunque essere, se il caso, successivamente modificato secondo i risultati delle analisi. Prima di impiegare RAGEX in associazione ad altri antibiotici dovrebbero essere attentamente rilette le istruzioni per l'uso degli altri farmaci per conoscerne eventuali controindicazioni, avvertenze, precauzioni e reazioni indesiderate.

La funzionalità renale dovrebbe essere controllata attentamente.

Coliti pseudomembranose sono state riportate a seguito dell'uso di cefalosporine (o altri antibiotici a largo spettro); è importante considerare questa diagnosi in pazienti che manifestino diarrea dopo l'uso di antibiotico.

INTERAZIONI

RAGEX non deve essere aggiunto a soluzioni che contengono calcio, quali le soluzioni Hartmann e Ringer.

La contemporanea somministrazione di alte dosi di RAGEX con diuretici ad elevata attività (es. furosemide) a forti dosaggi non ha sinora evidenziato disturbi della funzionalità renale. Non c'è alcuna evidenza che RAGEX aumenti la tossicità renale degli aminoglicosidi. L'ingestione di alcool successiva alla somministrazione di RAGEX non dà effetti simili a quelli del disulfiram; il ceftriaxone, infatti, non contiene il gruppo N-metiltiotetrazolico ritenuto responsabile sia della possibile intolleranza all'alcool sia delle manifestazioni emorragiche verificatesi con altre cefalosporine. L'eliminazione di RAGEX non è modificata dal probenecid.

E' stato dimostrato in condizioni sperimentali sinergismo d'azione tra RAGEX e aminoglicosidi nei confronti di molti germi Gram-negativi. Il potenziamento di attività di tali associazioni, sebbene non sempre predicibile, dovrà essere tenuto in considerazione in tutte quelle infezioni gravi, resistenti ad altri trattamenti, dovute ad

organismi quali *Pseudomonas aeruginosa*. A causa di incompatibilità fisiche i due farmaci vanno somministrati separatamente alle dosi raccomandate.

AVVERTENZE SPECIALI

RAGEX viene eliminato per il 56% circa attraverso le urine e per il restante 44% attraverso la bile in forma microbiologicamente attiva. Nelle feci è presente prevalentemente in forma inattiva. In caso di ridotta funzionalità renale è eliminato in quota più elevata per via biliare, con le feci. Poiché anche in tale circostanza il tempo di emivita risulta solo leggermente aumentato, nella maggior parte dei casi non è necessario ridurre la posologia di RAGEX, a condizione che la funzionalità epatica sia normale. Solo in presenza di una gravissima insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 10 ml/min) la dose di mantenimento ogni 24 ore dovrà essere ridotta alla metà rispetto alla dose abituale.

Al pari di altre cefalosporine, è stato dimostrato che il ceftriaxone può parzialmente interferire con i siti di legame della bilirubina con l'albumina plasmatica. Le cefalosporine di terza generazione, come altre betalattamine, possono indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti specialmente Enterobacteriaceae e *Pseudomonas*, in soggetti immunodepressi e probabilmente, associando tra loro più betalattamine.

Come per qualsiasi terapia antibiotica, in caso di trattamenti prolungati si dovranno effettuare regolari controlli della crasi ematica.

In casi estremamente rari, in pazienti trattati con dosi elevate, l'ultrasuonografia della cistifellea ha messo in evidenza reperti interpretabili come ispessimento della bile. Tale condizione è prontamente regredita all'interruzione o al termine della terapia. Anche se questi riscontri dovessero essere sintomatici, si raccomanda un trattamento puramente conservativo.

Sono state segnalate in corso di trattamento con cefalosporine, positività dei test di Coombs (talora false).

Gravidanza e allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento e nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Non devono essere utilizzati diluenti contenenti calcio (ad es. soluzione di Ringer o di Hartmann) per ricostituire le fiale di ceftriaxone o per diluire ulteriormente le fiale ricostituite per la somministrazione IV, dato che può formarsi un precipitato. La precipitazione del ceftriaxone con il calcio può anche avvenire quando il ceftriaxone è mescolato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione IV.

Pertanto, il ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio non devono essere mescolate insieme o somministrate contemporaneamente (vedi Controindicazioni, Precauzioni per l'uso ed Effetti indesiderati).

Schema posologico generale

Adulti e bambini oltre 12 anni: la dose consigliata è di 1g di RAGEX una volta al giorno (ogni 24 ore). Nei casi più gravi o in infezioni causate da microrganismi moderatamente sensibili, la dose può raggiungere i 4 g somministrati in un'unica soluzione.

Neonati (fino a 2 settimane): la dose giornaliera è di 20-50 mg/kg di peso corporeo in monosomministrazione; a causa della immaturità dei loro sistemi enzimatici non bisognerebbe superare i 50 mg/Kg (vedere sez. " Avvertenze speciali").

Bambini (da 3 settimane a 12 anni): la dose giornaliera può variare tra 20 e 80 mg/Kg. Per dosi endovenose pari o superiori a 50 mg/Kg si consiglia di utilizzare una perfusione della durata di almeno 30 minuti.

Per i bambini di peso superiore a 50 Kg andrà usato il dosaggio proprio degli adulti.

Anziani: lo schema posologico degli adulti non richiede modificazioni nel caso di pazienti anziani.

La durata della terapia è in funzione del decorso dell'infezione.

Come tutte le terapie a base di antibiotici, in generale la somministrazione di RAGEX va protratta per un minimo di 48-72 ore dopo lo sfebbramento o dopo la dimostrazione di completa eradicazione batterica.

Profilassi delle infezioni chirurgiche

Per la prevenzione delle infezioni post-operatorie verranno somministrati, in relazione a tipo e rischio di contaminazione dell'intervento, 1 g i.m. o 1-2 g e.v. in dose singola, un'ora prima dell'intervento.

Posologia in particolari condizioni

Insufficienza renale: in soggetti con clearance della creatinina maggiore di 10 ml/min la posologia resta inalterata. In caso di clearance della creatinina uguale o minore di 10 ml/min si può somministrare fino ad un massimo di 2 g una volta al giorno.

Insufficienza epatica: posologia normale.

Insufficienza renale ed epatica associate: controllare le concentrazioni plasmatiche del ceftriaxone.

Prematuri: dose massima 50 mg/Kg una volta al giorno.

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Da un punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e il periodo di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. La stabilità chimica e fisica del medicinale dopo ricostituzione è stata dimostrata per 24 ore tra +2°C e +8°C e per 6 ore per il prodotto conservato a temperatura inferiore a 25°C.

Possono variare nella colorazione da giallo pallido ad ambra in funzione della concentrazione e del periodo di conservazione; tale caratteristica non ha influenza sull'efficacia o sulla tollerabilità del farmaco.

Soluzione per uso intramuscolare

Per praticare l'iniezione intramuscolare, sciogliere RAGEX i.m. con l'apposito solvente (soluzione di lidocaina 1%) che è di ml 2 per RAGEX mg 500, e di ml 3,5 per RAGEX g 1: iniettare profondamente la soluzione estemporanea così ottenuta nel gluteo, alternando i glutei nelle successive iniezioni.

La soluzione di lidocaina non deve essere somministrata endovena.

Soluzione per uso endovenoso

Per praticare l'iniezione e.v., sciogliere RAGEX con l'apposito solvente (acqua per preparazioni iniettabili) che è di ml 10 per RAGEX g 1, e iniettare direttamente in vena nel tempo di 2-4 minuti.

Soluzione per infusione

Per praticare la perfusione endovenosa sciogliere RAGEX in ragione di 2 g in 40 ml di liquido di perfusione privo di ioni di calcio (soluzione fisiologica, soluzione glucosata al 5% o al 10%, soluzione di levulosio al 5%, soluzione glucosata di destrano al 6%,).

La perfusione avrà una durata di almeno 30 minuti.

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO RAGEX - proposto ed evidenziato

Le soluzioni di RAGEX non dovrebbero essere mescolate in soluzioni contenenti altri farmaci antimicrobici o con soluzioni diluenti diverse da quelle sopra elencate per possibile incompatibilità.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati finora registrati casi di intossicazione acuta.

EFFETTI INDESIDERATI

Similmente a quanto avviene con altre cefalosporine, durante la terapia con RAGEX possono manifestarsi i seguenti effetti collaterali:

a livello sistemico

Disturbi gastrointestinali: feci non formate, diarrea, nausea, vomito, stomatite, glossite, raramente ispessimento della bile.

Modificazioni ematologiche: eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia, trombocitopenia.

Reazioni cutanee: esantema, dermatite allergica, prurito, orticaria ed edema.

Altri effetti collaterali rari: cefalea, vertigini, aumento delle transaminasi, oliguria, aumento dei valori sierici della creatinina, micosi del tratto genitale, brividi, febbre e reazioni anafilattiche o anafilattoidi. La comparsa di shock anafilattico è estremamente rara e richiede immediate contromisure quali la somministrazione endovena di adrenalina seguita da un glucocorticoide.

Rari casi di enterocolite pseudomembranosa e modifiche dei parametri emocoagulativi sono stati riportati in seguito all'uso di cefalosporine. Sono stati segnalati casi di anemia emolitica in seguito a trattamento con cefalosporine.

Sono state riportate reazioni avverse rare, gravi, e in alcuni casi fatali nei neonati pretermine e a termine (età <28 giorni) che sono stati trattati con ceftriaxone e calcio IV.

È stata inoltre verificata post-mortem la presenza di precipitati di ceftriaxone e sali calcio nel polmone e nel rene.

L'alto rischio di precipitazione nei neonati è dovuto al loro basso volume ematico e alla lunga emivita del ceftriaxone, se confrontata con gli adulti (vedi Controindicazioni, Precauzioni per l'uso, e Dose, modo e tempo di somministrazione).

a livello locale

In rari casi sono comparse reazioni flebitiche dopo somministrazione e.v.; tali reazioni possono comunque essere evitate mediante iniezione lenta (2-4 minuti) del farmaco.

L'iniezione intramuscolare senza lidocaina è dolorosa.

In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Per la soluzione ricostituita vedere "Modalità di somministrazione".

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO RAGEX - proposto ed evidenziato

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE

RAGEX "1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flacone + 1 fiala di solvente da 3,5 ml: un flacone contiene ceftriaxone bisodico 3,5 H₂O 1193 mg pari a ceftriaxone 1000 mg; una fiala solvente contiene 3,5 ml di soluzione acquosa di lidocaina all'1%.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

RAGEX "1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flacone + 1 fiala di solvente da 3,5 ml

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AGIPS FARMACEUTICI srl - via Amendola, 4 - 16035 Rapallo

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

PRODUTTORE

Laboratorio Farmaceutico C.T. S.r.l. - Via Dante Alighieri, 71 - 18038 Sanremo (IM)

CONTROLLORE FINALE

G.E.T. S.r.l. - Via Ludovico Ariosto, 15/17 - 18038 Sanremo (IM)

**Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Giugno 2010**