

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ragex 1g/3,5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: un flacone di polvere contiene: Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H₂O 1,193 g pari a ceftriaxone 1 g; per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Non devono essere utilizzati diluenti contenenti calcio (ad es. soluzione di Ringer o di Hartmann) per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone sodico o per diluire ulteriormente i flaconcini ricostituiti per la somministrazione e.v., dato che può formarsi un precipitato. La precipitazione del ceftriaxone sodico con il calcio può anche avvenire quando il ceftriaxone sodico è mescolato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione e.v. Pertanto, il ceftriaxone sodico e le soluzioni contenenti calcio non devono essere mescolate insieme o somministrate contemporaneamente (vedere sez. 4.3, 4.4 e 6.2).

Schema posologico generale

Adulti e bambini oltre 12 anni: la dose consigliata è di 1 g 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. 4.4).

Bambini (da 3 settimane a 12 anni): la dose giornaliera può variare tra 20 e 80 mg/Kg. 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. 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 sodico.

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

Modo 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 sulle tollerabilità del farmaco.

Soluzione per uso intramuscolare

Per praticare l'iniezione intramuscolare, sciogliere Ragex i.m. con l'apposito solvente (soluzione di lidocaina 1%) di ml 3,5 per Ragex 1g: iniettare profondamente la soluzione estemporanea così ottenuta nel gluteo, alternando i glutei nelle successive iniezioni. La soluzione di lidocaina non deve essere somministrata endovena.

4.3 Controindicazioni

Ragex è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota agli antibiotici betalattamici. Ipersensibilità alle cefalosporine o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Nei pazienti ipersensibili alla penicillina, 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. I neonati iperbilirubinemici e i prematuri non devono essere trattati con ceftriaxone sodico. Studi in vitro hanno dimostrato che ceftriaxone sodico può spostare la bilirubina dai suoi siti di legame all'albumina plasmatica ed è possibile che in questi pazienti si sviluppi un'encefalopatia da bilirubina. Trattamento con calcio, a causa del rischio di formazione di precipitazione di sali di calcio-ceftriaxone sodico nei nati a termine (vedere sez. 4.4, 4.5 e 4.8).

Il ceftriaxone sodico 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
 - se dovessero richiedere (o si pensa che possano richiedere) un trattamento e.v. con calcio o con infusioni che contengono calcio a causa del rischio di precipitazione del ceftriaxone sodico con il calcio (vedi sez. 4.4, 4.8 e 6.2).
- Quando si utilizza la lidocaina come solvente, se ne devono escludere le controindicazioni prima di somministrare l'iniezione intramuscolare di ceftriaxone sodico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per altre cefalosporine, non può essere escluso lo shock anafilattico, anche in presenza di un'accurata anamnesi del paziente. Ogni grammo di RAGEX contiene 3,6xmmol di sodio. Da tenere in considerazione nei pazienti che osservano una dieta a basso contenuto di sodio. Con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, compreso RAGEX, è stata riportata diarrea associata a Clostridium difficile (CDAD), la cui gravità può variare da una lieve diarrea a una colite fatale. Il trattamento con gli agenti antibatterici altera la normale flora del colon, provocando la crescita eccessiva di C.difficile. C.difficile produce tossine A e B, che contribuiscono allo sviluppo di CDAD. I ceppi di C: difficile produttori di ipertossina provocano un aumento di morbilità e mortalità, poichè queste infezioni possono essere refrattarie alla terapia antimicrobica e potrebbero richiedere una colectomia. La CDAD deve essere considerata in tutti i pazienti che sviluppano diarrea dopo l'uso di antibiotici. E' necessaria un'accuratata anamnesi medica, poichè sono stati riportati casi di CDAD verificatisi oltre due mesi dopo la somministrazione di agenti antibatterici. Se la CDAD è sospettata o confermata, potrebbe essere necessario interrompere l'uso di antibiotici non direttamente in opposizione a C.difficile. A seconda delle indicazioni cliniche, devono essere istituiti una gestione adeguata dei liquidi e degli elettroliti, l'integrazione di proteine, il trattamento antibiotico di C difficile e la valutazione chirurgica. Come con altri agenti antibatterici, potrebbero verificarsi superinfezioni con microrganismi non -sensibili. Nelle ecografie della cistifellea sono state individuate ombre che sono state scambiate per calcoli biliari, in genere in seguito alla somministrazione di dosi superiori a quelle standard raccomandate. Queste ombre son tuttavia precipitati di calcio-ceftriaxone sodico, che scompaiono al termine o con la sospensione della terapia con RAGEX. Raramente questi risultati sono stati associati a sintomi. Nei casi sintomatici si raccomanda una gestione conservativa non chirurgica. Nei casi sintomatici l'interruzione del trattamento con RAGEX deve essere a discrezione del medico. 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 \leq

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 sodico 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). 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 sodico 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 con prodotti contenenti calcio

Sono stati descritti casi di reazione fatale con precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni nei nati prematuri e nei neonati a termine di età inferiore ad 1 mese. Ad almeno uno di loro aveva ricevuto ceftriaxone sodico e calcio in tempi diversi e attraverso differenti linee di somministrazione endovenose. Dai dati scientifici disponibili, non esistono segnalazioni di precipitazioni

intravascolari confermate in pazienti, che non fossero neonati, trattati con ceftriaxone sodico e soluzioni contenenti calcio o qualsiasi altro prodotto contenente calcio. Gli studi in vitro hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio aumentato di precipitazione di ceftriaxone-calcio rispetto ad altri gruppi d'età. Nei pazienti di qualsiasi età RAGEX non deve essere miscelato o somministrato simultaneamente con qualsiasi soluzione e.v. contenente calcio, anche attraverso diverse linee di infusione o in differenti siti di infusione. Tuttavia, nei pazienti di età maggiore di 28 giorni, il ceftriaxone sodico e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza uno dopo l'altro purchè vengano utilizzate linee di infusione in siti diversi o se tra un'infusione e l'altra le linee di infusione vengono sostituite o lavate a fondo con una soluzione fisiologica salina, per evitare precipitazioni. Nei pazienti che necessitano infusione continua con soluzioni per TPN contenenti calcio, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'uso di trattamenti antibatterici alternativi, che non comportano un simile rischio di precipitazione. Se l'uso di ceftriaxone sodico è considerato necessario nei pazienti che necessitano nutrizione continua, le soluzioni per TPN e ceftriaxone sodico possono essere somministrati simultaneamente, purchè attraverso linee di infusione differenti e in siti differenti. In alternativa, è possibile interrompere l'infusione di soluzione per TPN per il periodo di infusione di ceftriaxone sodico, prendendo in considerazione il consiglio di lavare le linee di infusione tra una somministrazione e l'altra. (vedi i paragrafi 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2). Nei pazienti trattati con RAGEX sono stati raramente osservati casi di pancreatite, forse dovuti a ostruzione biliare. La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio per stasi biliare e fango biliare, ad esempio prima della terapia principale, di una malattia grave e della nutrizione parenterale totale. Non può essere escluso il ruolo scatenante o concomitante della precipitazione biliare correlata a RAGEX. Nei casi di insufficienza renale ed epatica grave, il dosaggio deve essere ridotto in base alle raccomandazioni fornite. La sicurezza e l'efficacia di RAGEX nei neonati, negli infanti e nei bambini sono state stabilite per i dosaggi descritti al paragrafo Dosaggio e somministrazione. Gli studi clinici hanno dimostrato che ceftriaxone sodico, come alcune altre cefalosporine, può rimuovere la bilirubina dall'albumina sierica. RAGEX non deve essere usato nei neonati (in particolare quelli prematuri) a rischio di sviluppare encefalopatia da bilirubina. Durante il trattamento prolungato deve essere eseguita a intervalli regolari la conta ematica completa. Se lidocaina viene usata come diluente, le soluzioni di ceftriaxone devono essere somministrate solo per iniezione intramuscolare.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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 sodico, infatti, non contiene il gruppo N-metiltiotetrazolico ritenuto responsabile sia della possibile intolleranza all'alcol sia delle manifestazioni emorragiche verificatesi con altre cefalosporine. L'eliminazione di RAGEX non è modificata dal probenecid. In uno studio in vitro con la combinazione di cloramfenicolo e ceftriaxone sodico sono stati osservati effetti antagonisti. È

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. RAGEX non deve essere aggiunto a soluzioni che contengono calcio, quali le soluzioni Hartmann e Ringer (vedere sez. 4.3, 4.4 e 4.8). Non utilizzare diluenti contenenti calcio, come la soluzione Ringer o la soluzione Hartmann, per ricostituire RAGEX fiale o per diluire ulteriormente una fiala ricostituita per somministrazione e.v., poichè può formarsi del precipitato. La precipitazione di calcio-ceftriaxone sodico può verificarsi anche quando RAGEX viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione e.v.. RAGEX non deve essere somministrato contemporaneamente con soluzioni endovenose contenenti calcio, comprese le infusioni continue contenenti calcio, come quelle usate per la nutrizione parenterale attraverso una linea a Y. Tuttavia, nei pazienti che non siano neonati, RAGEX e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza, uno dopo l'altro, purchè tra un'infusione e l'altra le linee vengono lavate a fondo con un liquido compatibile. Studi in vitro effettuati con plasma di adulti e plasma di neonati proveniente dal cordone ombelicale hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio aumentato di precipitazione di calcio-ceftriaxone. Sulla base dei rapporti presenti in letteratura, ceftriaxone sodico è incompatibile con ampicillina, vancomicina, fluconazolo e gli aminoglicosidi. In rari casi nei pazienti trattati con RAGEX il test di Coombs può produrre falsi positivi. RAGEX, come altri antibiotici, può causare falsi positivi nei test per la galattosemia. Parimenti, i metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine possono produrre risultati falsi positivi. Per questo motivo la determinazione dei livelli di glucosio nelle urine durante la terapia con RAGEX deve essere effettuata in modo enzimatico. Ceftriaxone sodico può compromettere l'efficacia dei contraccettivi ormonali orali. Durante il trattamento e nel mese successivo al trattamento è pertanto consigliabile adottare misure contraccettive supplementari (non ormonali).

4.6 Gravidanza e allattamento

Ceftriaxone sodico attraversa la barriera placentare. La sua sicurezza durante la gravidanza umana non è stata stabilita. Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato alcuna prova di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità, nè effetti negativi sulla fertilità maschile o femminile, sul parto o sullo sviluppo perinatale e postnatale. Nei primati non è stata osservata embriotossicità o teratogenicità. Basse concentrazioni di ceftriaxone sodico vengono escreti nel latte materno umano. Si deve pertanto procedere con cautela quando si somministra RAGEX a donne che allattano al seno. 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.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poichè talvolta RAGEX induce capogiri, la capacità di guidare veicoli e usare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono generalmente lievi e di breve durata.

Effetti indesiderati sistemici

Disturbi gastrointestinali (circa il 2% dei casi): feci molli o diarrea, nausea, vomito, stomatite, glossite, raramente ispessimento della bile. Modificazioni ematologiche (circa 2%): eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia emolitica, trombocitopenia. Frequenza non nota: sono stati segnalati casi di agranulocitosi ($<500/\text{mm}^3$) la maggior parte dei quali dopo 10 giorni di trattamento e dopo dosi totali di 20 g o più.

Reazioni cutanee:(circa 1%): esantema, dermatite allergica, prurito, orticaria ed edema. Frequenza non nota: sono stati segnalati casi di gravi reazioni avverse cutanee (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di Lyell/necrolisi epidermica tossica).

Altri effetti indesiderati rari: cefalea, vertigini e capogiri, precipitazione sintomatica di sale di calcio-ceftriaxone nella cistifellea, aumento degli enzimi epatici, glicosuria, ematuria, oliguria, aumento dei valori sierici della creatinina, micosi genitale, brividi, febbre e reazioni anafilattiche o anafilattoidi, per esempio broncospasmo. Ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni o prodotti contenenti calcio, anche attraverso linee di infusione diverse. Raramente sono state riportate reazioni avverse gravi, e in alcuni casi a esito fatale nei nati prematuri e nei neonati a termine (età <28 giorni) che erano stati trattati con ceftriaxone sodico e calcio per via endovenosa. È stata inoltre verificata post-mortem la presenza di precipitati di sale ceftriaxone-calcio nei polmoni e nei reni. L'elevato rischio di precipitazione nei neonati è dovuto al loro ridotto volume plasmatico e alla più lunga emivita di ceftriaxone sodico, rispetto agli adulti (vedi paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Possono svilupparsi superinfezioni causate da microrganismi non sensibili a ceftriaxone sodico (candida, funghi o altri microrganismi resistenti). Un raro effetto indesiderato causato dall'infezione da Clostridium difficile in corso di trattamento con RAGEX è la colite pseudomembranosa. Pertanto nei pazienti che presentano diarrea in seguito all'uso di un agente antibatterico è necessario considerare la possibilità di sviluppo di questa patologia. Sono stati segnalati casi molto rari di precipitazione renale, in particolare nei bambini di età superiore a 3 anni e che erano stati trattati con elevate dosi giornaliere (per esempio $> 0 = a$ 80mg/kg/die) o con dosi totali superiori a 10 grammi e che presentavano elevati fattori di rischio (per esempio restrizioni di liquidi, relegazione a letto ecc.). Il rischio di formazione di precipitati aumenta nei pazienti disidratati o immobilizzati. Questo evento può essere sintomatico o asintomatico, può provocare insufficienza renale e anuria ed è reversibile con l'interruzione di RAGEX.

È stata osservata precipitazione di sali di calcio-ceftriaxone nella cistifellea, in prevalenza nei pazienti trattati con dosi superiori a quella standard raccomandata. Nei bambini gli studi prospettici hanno mostrato un'incidenza variabile di precipitazione con la somministrazione endovenosa, che in alcuni

studiè risultata superiore al 30%. L'incidenza sembra essere inferiore con l'infusione lenta (20-30min). Questo effetto è in genere asintomatico, ma in trari casi le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, come dolore, nausea e vomito. In questi casi si raccomanda il trattamento sintomatico. Le precipitazioni sono generalmente reversibili dopo la sospensione di ceftriaxone.

Sono stati riportati casi isolati di pancreatite.

Sono stati segnalati disturbi della coagulazione come effetti indesiderati molto rari.

Effetti indesiderati locali

In rari casi sono comparse reazioni flebitiche dopo somministrazione e.v.; queste possono essere ridotte al minimo praticando un'iniezione lenta (2-4 minuti). L'iniezione intramuscolare senza soluzione di lidocaina è dolorosa. In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

Influenza sui test diagnostici

In pazienti trattati con RAGEX il test di Coombs può raramente produrre risultati falsi positivi. Come altri antibiotici, RAGEX può produrre risultati falsi positivi nei test per la galattosemia. Parimenti, i metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine possono produrre risultati falsi positivi. Per questo motivo la determinazione dei livelli di glucosio nelle urine durante la terapia con RAGEX deve essere effettuata in modo enzimatico.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi nausea, vomito e diarrea. Le concentrazioni di ceftriaxone sodico non possono essere ridotte mediante emodialisi o dialisi peritoneale. Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento è sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterico per uso sistemico.

codice ATC: J01DD04

Il ceftriaxone sodico esercita la sua azione antibatterica tramite il blocco di enzimi batterici specifici (PBP) deputati alla sintesi della parete cellulare. Il ceftriaxone sodico si presenta sotto forma di cristalli giallastri, facilmente solubili in acqua, relativamente solubili in metanolo e scarsamente solubili in etanolo; il pH di una soluzione al 12% varia tra 6,0 e 8,0. I valori di pKa si situano tra 2,0 e 4,5. La confezione da 1 g contiene 82,91 mg di sodio. Il ceftriaxone sodico è un antibiotico derivato dall'acido cefalosporanico, caratterizzato da un residuo metossiminico che gli conferisce stabilità nei confronti delle beta-lattamasi batteriche, nonché da una funzione triazinica responsabile delle proprietà farmacocinetiche. Presenta in vitro uno spettro d'azione molto ampio, sia su Gram + che Gram - aerobi, ed è dotato di un'attività battericida che si esplica a concentrazioni inferiori ai 0,1mcg/ml per la maggior parte dei batteri sensibili. Nell'impiego clinico trova indicazione solo in infezioni gravi (vedere sez. 4.2)) dovute ai seguenti germi Gram negativi: Enterobacter, Serratia marcescens, Citrobacter, Pseudomonas aeruginosa. Il

ceftriaxone sodico mostra inoltre una buona attività nei confronti dei batteri anaerobi. Tale attività, unitamente alla lunga emivita, consente di ottenere, con un'unica somministrazione giornaliera, concentrazioni di antibiotico superiori alla concentrazione minima inibente.

Test di sensibilità in vitro

La sensibilità a Ragex dei patogeni Gram-positivi e Gram-negativi può essere valutata sia mediante il test di diffusione con i dischi, sia con il metodo della diluizione negli usuali terreni di coltura. Si consiglia in ogni caso di utilizzare dischi contenenti ceftriaxone sodico, poiché alcuni ceppi batterici sensibili quando valutati con disco specifico del ceftriaxone sodico, risultano invece resistenti se valutati con dischi standard per la classe delle cefalosporine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Iniettato per via i.m. o e.v. il ceftriaxone sodico diffonde rapidamente dal plasma ai tessuti raggiungendo picchi plasmatici pari a circa 150mcg/ml dopo 1g e.v. e a 100mcg/ml dopo 1g i.m.. Il tempo di emivita è pari a 6-11 ore nel plasma e a 10-11 ore nei tessuti. Il ceftriaxone sodico diffonde facilmente nei seguenti fluidi o tessuti: mucosa dell'orecchio medio, liquido dell'orecchio medio nei bambini, mucosa nasale, tonsilla, polmone e secreto bronchiale, liquido pleurico, liquido ascitico, liquido sinoviale, tessuto osseo spongioso e compatto, liquido periprotetico nel tessuto osseo, muscolo scheletrico, miocardio, pericardio, tessuto adiposo, bile e parete della colecisti, rene corticale e midollare, urina, prostata, utero, ovaio, tuba, vagina. Penetra anche attraverso la barriera ematoencefalica, raggiungendo concentrazioni multiple delle CMI per i batteri più frequentemente isolati dal liquor di pazienti con meningi infiammate. Le concentrazioni medie di distribuzione di Ceftriaxone sodico dopo una dose parenterale singola in questi distretti sono mostrati nella Tabella 1.

Tessuto	dose di ceftriaxone	tempo di prelievo dopo la somministrazione (h) e concentrazioni tissutali medie in mcg/ml, mg/ml o mcg/g			
Liquor	50/100 mg/kg e.v.	4h 18,3	12h 8,5	24h 2,8	
Orecchio medio	50 mg/kg i.m. liquido (bambini)	1,5h 5,6	5,4h 12,7	15,6h 33,3	24h 35
	1 g i.m. mucosa	3-4h 5,6	6h 4,2	12h 3,3	24h 0,7
Mucosa nasale	1 g i.m.	3-4h 19,7	6h 15,3	12h 8	24h 3,6
Tonsilla	1 g i.m.	3-4h 9,2	6h 6,3	12h 3,8	24h 3,3
Cuore	2 g e.v. miocardio	1-4h 34,3	5-12h 10,8	13-16h 4,4	17-24h 6,8
	pericardio	21,4	13,6	2,2	5,0
Polmone	1 g i.m.	3-3,5h 11,6	4,5-5h 8,1	12h 6,6	24h 2,1
Secreto bronchiale	1 g i.m. 1° giorno	2h 1,65	6h 1	12h 0,51	24h 0,18
	7° giorno	2	1,5	0,8	0,35
Liquido pleurico	1 g e.v.	1h	4h	8h	24h

			1,76	7,88	7,15	5,84
Liquido ascitico	1 g e.v.		2h 20	4h 22	12h 26	24h 12
Liquido sinoviale	1 g e.v.		2h 98,7	8h 53	12h 40	24h 14
Tessuto adiposo	2 g e.v.		1-4h 39	5-12h 7,5	13-16h 3,9	17-24h 7,6
Tessuto osseo	2 g e.v.	in toto spongioso compatto liquido periprotetico	2h 35,8 19,3 6,5	4h 36,2 16,9 3,1	12h 8,3 11,2 3,3 66,1	24h 5,6 2,2 26,7
Muscolo scheletrico	2 g e.v.		1-4h 21,7	5-12h 5,2	13-16h 3,8	17-24h 2,9
Rene	2 g e.v.	corticale midollare	1h 78,8 91		12h 38,5 42	24h 12,3 10,8
Urina	1 g e.v. 1 g i.m.		0-2h 855,5 486,9	4-8h 508,3 743,1	12h 356,9 419,9	24h 151,5 202,1
Prostata	2 g e.v.		1h 28,6	4-5h 45,9	16h 12,2	24h 0,9
Apparato genitale femminile	1 g i.m.	vagina utero tuba ovaio	1h 39,7 42,8 39,2 38,4	4h 14,7 18,3 20,4 15,9	12h 3,6 2,4 2,2	24h 0,9 1,2 0,7 0,7

Il farmaco non viene metabolizzato nell'organismo e viene quindi eliminato in forma attiva dal rene e dal fegato nella misura del 56% e 44% circa rispettivamente. L'eliminazione renale del ceftriaxone sodico avviene per filtrazione glomerulare, mentre la secrezione tubulare non sembra avere rilevanza. Nelle feci è presente prevalentemente in forma inattiva.

Farmacocinetica in situazioni cliniche particolari

Nella prima settimana di vita, l'80% della dose è escreta nelle urine; nel primo mese, questo valore scende a livelli simili a quelli degli adulti. Nei neonati di età inferiore agli 8 giorni l'emivita di eliminazione media è generalmente due o tre volte più lunga rispetto a quella di un giovane adulto.

5.3 Dati preclinci di sicurezza

Gli studi tossicologici hanno evidenziato una DL50 pari a 1840-3000 mg/kg (dopo somministrazione e.v.) nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: la fiala solvente contiene lidocaina cloridrato.

6.2 Incompatibilità Le soluzioni contenenti ceftriaxone sodico non devono

essere miscelate con o aggiunte ad altri agenti. In particolare i diluenti contenenti calcio (per esempio la soluzione Ringer o la soluzione Hartmann) non devono essere usate per ricostituire ceftriaxone fiale o per diluire ulteriormente una fiala ricostituita per la somministrazione e.v., poichè può formarsi del precipitato. Ceftriaxone sodico non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni o prodotti contenenti calcio (ved. i paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8).

6.3 Periodo di validità

Scadenza della confezione integra correttamente conservata: 3 anni. 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.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro (più eventuale fiala in vetro per i liquidi di ricostituzione) con tappo perforabile in gomma fissato con ghiera metallica e sovratappo in materiale plastico. Il flacone è racchiuso in astuccio di cartone assieme al foglio illustrativo. Ragex 1g/3,5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flacone di polvere+1 fiala solvente da 3,5 ml

6.6 Precauzioni particolari per la manipolazione e lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare. Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AGIPS FARMACEUTICI S.r.l. - Via Amendola, 4 - 16035 - Rapallo (GE)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ragex "1g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare"
1 flacone di polvere + 1 fiala solvente da 3,5ml: AIC 035927033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

DM 30/07/2004 - Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 19/05/2010