

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLAXON 500 mg/ 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare  
CLAXON 1 g / 3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare  
CLAXON 1 g / 10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso  
CLAXON 2 g polvere per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CLAXON 500 mg/ 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare  
un flacone di polvere contiene:  
Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H<sub>2</sub>O 596,5 mg pari a ceftriaxone 500 mg;

CLAXON 1 g / 3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare  
un flacone di polvere contiene:  
Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H<sub>2</sub>O 1,193 g pari a ceftriaxone 1 g;

CLAXON 1 g / 10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso.  
un flacone di polvere contiene:  
Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H<sub>2</sub>O 1,193 g pari a ceftriaxone 1 g;

CLAXON 2 g polvere per soluzione per infusione  
un flacone contiene:  
Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H<sub>2</sub>O 2,386 g pari a ceftriaxone 2 g.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Polvere per soluzione per infusione.

## 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 esempio soluzione di Ringer o di Hartmann) per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente i flaconcini ricostituiti per la somministrazione e.v., 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 e.v..

Pertanto, il ceftriaxone 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 1g di CLAXON 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 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 CLAXON 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

### **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 sulla tollerabilità del farmaco.

### ***Soluzione per uso intramuscolare***

Per praticare l'iniezione intramuscolare, sciogliere CLAXON i.m. con l'apposito solvente (soluzione di lidocaina 1%) che è di ml 2 per CLAXON 500 mg, e di 3,5 ml per CLAXON 1 g: 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 CLAXON con l'apposito solvente (acqua per preparazioni iniettabili) che è di ml 10 ml per CLAXON 1 g, e iniettare direttamente in vena nel tempo di 2-4 minuti.

### ***Soluzione per Infusione***

Per praticare la perfusione endovenosa sciogliere CLAXON 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.

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

## **4.3 Controindicazioni**

CLAXON è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota agli antibiotici beta-lattamici. Ipersensibilità alle cefalosporine o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Nei pazienti ipersensibili alla penicillina deve essere presa in considerazione la possibilità di reazioni allergiche crociate.

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. Studi *in vitro* hanno dimostrato che ceftriaxone 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 nei nati a termine (vedere sez.4.4, 4.5 e 4.8)

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
  - se dovessero richiedere (o se 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 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.

#### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Come con altre cefalosporine, non può essere escluso shock anafilattico anche in presenza di un'accurata anamnesi del paziente.

Ogni grammo di CLAXON contiene 3,6 mmol di sodio. Da prendere in considerazione nei pazienti che osservano una dieta a basso contenuto di sodio.

Con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, compreso CLAXON, 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 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 poiché 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'accurata anamnesi medica, poiché sono stati riscontrati casi di CDAD verificatisi oltre 2 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 delle 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 sono tuttavia precipitati di calcio-ceftriaxone, che scompaiono al termine o con la sospensione della terapia con CLAXON. 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 CLAXON in casi sintomatici deve essere a discrezione del medico.

CLAXON 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 CLAXON, 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 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 eseguire 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 dovrebbero 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 CLAXON, 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 CLAXON 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 CLAXON può essere comunque iniziata in attesa dei risultati di queste analisi; ed il trattamento dovrebbe essere, se il caso, successivamente modificato secondo i risultati delle analisi. Prima di impiegare CLAXON in associazione ad altri antibiotici dovrebbero essere attentamente rilette le istruzioni per l'uso degli altri farmaci per conoscere 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 reazioni fatali con precipitativi calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni nei nati prematuri e nei neonati a termine di età inferiore a 1 mese. Almeno uno di loro aveva ricevuto ceftriaxone e calcio in tempi diversi e attraverso differenti linee di somministrazione endovenosa. Tra i dati scientifici disponibili non esistono segnalazioni di precipitazioni intravascolari confermate nei pazienti, che non fossero neonati, trattati con ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio o qualsiasi altro prodotto contenente calcio. Gli studi in vitro hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio aumentato di precipitazioni di calcio-ceftriaxone rispetto ad altri gruppi di età. Nei pazienti di qualsiasi età CLAXON non deve essere miscelato o somministrato contemporaneamente con qualsiasi soluzione endovenosa contenente calcio, anche attraverso diverse linee di infusione o in differenti siti di infusione. Tuttavia, nei pazienti di età superiore a 28 giorni, ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza, uno dopo l'altro, purché vengano utilizzate linee di infusione in siti diversi oppure 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 richiedono l'infusione continua con soluzioni per TPN contenenti calcio, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'uso di trattamenti antibatterici alternativi, che non comportano rischio di precipitazione. Se l'uso di ceftriaxone è

considerato necessario nei pazienti che necessitano di alimentazione continua, le soluzioni per TPN e ceftriaxone possono essere somministrate contemporaneamente, purchè attraverso linee di infusione diverse e in siti differenti. In alternativa è possibile interrompere l'infusione di soluzione per TPN per il periodo di infusione di ceftriaxone, osservando l'accorgimento di lavare le linee di infusione tra una somministrazione e l'altra (vedere paragrafi 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2).

Nei pazienti trattati con CLAXON 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, per 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 CLAXON.

Nei casi di insufficienza renale ed epatica grave, il dosaggio deve essere ridotto in base alle raccomandazioni fornite.

La sicurezza e l'efficacia di CLAXON 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, come alcune altre cefalosporine, può rimuovere la bilirubina dall'albumina sierica.

CLAXON 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.

#### Encefalopatia

La comparsa dell'encefalopatia è stata osservata con l'uso di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8), soprattutto in pazienti anziani con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2) o disturbi del sistema nervoso centrale. In caso di sospetta encefalopatia associata a ceftriaxone (ad es. diminuzione del livello di coscienza, alterazioni dello stato mentale, mioclono, convulsioni), si deve valutare la sospensione di ceftriaxone.

#### Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di Lyell/necrolisi epidermica tossica e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)), che possono essere potenzialmente letali o letali, sono state osservate in associazione al trattamento con ceftriaxone; la frequenza di tali eventi non è tuttavia nota (vedere paragrafo 4.8).

#### Reazione di Jarisch-Herxheimer (JHR)

Alcuni pazienti con infezioni da spirochete potrebbero manifestare una reazione di Jarisch-Herxheimer (JHR) poco dopo l'avvio del trattamento con ceftriaxone. La JHR è generalmente una condizione autolimitante o che può essere gestita mediante trattamento sintomatico. Se si manifesta questa reazione, il trattamento antibiotico non deve essere interrotto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La contemporanea somministrazione di alte dosi di CLAXON con diuretici ad elevata attività (es. furosemide) a forti dosaggi non ha sinora evidenziato disturbi della funzionalità renale. Non c'è alcuna evidenza che CLAXON aumenti la tossicità renale degli aminoglicosidi. L'ingestione di alcool successiva alla somministrazione di CLAXON 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 CLAXON non è modificata dal probenecid.

In uno studio *in vitro* sono stati osservati effetti antagonisti con la combinazione di cloramfenicolo e ceftriaxone. È stato dimostrato in condizioni sperimentali sinergismo d'azione tra CLAXON 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.

CLAXON non deve essere aggiunto a soluzioni che contengono calcio, quali le soluzioni di Hartmann e Ringer (vedere sez. 4.3. 4.4 e 4.8)

Non utilizzare diluenti contenenti calcio, come soluzione di Ringer o di Hartmann per ricostituire le fiale di ceftriaxone o per diluire ulteriormente la fiala ricostituita per la somministrazione e.v., poiché può formarsi un precipitato. La precipitazione di calcio-ceftriaxone può verificarsi anche quando CLAXON viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione e.v. CLAXON 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, CLAXON e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrate sin sequenza, l'uno dopo l'altro, purché tra un'infusione e l'altra le linee vengono lavate a fondo con un liquido compatibile. Studi in vitro effettuati con plasma di adulto e plasma di neonati provenienti dal cordone ombelicale hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio aumentato di precipitazione del calcio-ceftriaxone.

Sulla base dei rapporti presenti in letteratura, ceftriaxone è incompatibile con amsacrina, vancomicina, fluconazolo e aminoglicosidi.

In casi rari nei pazienti trattati con CLAXON il test di Coombs può produrre falsi positivi.

CLAXON, come altri antibiotici, può dare risultati falso-positivi nei test per la galattosemia.

Pertanto 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 CLAXON deve essere effettuata in modo enzimatico.

Ceftriaxone 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 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Ceftriaxone attraversa la barriera placentare. La sua sicurezza nella gravidanza umana non è stata stabilita. Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato alcuna prova di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità.

Basse concentrazioni di ceftriaxone vengono escrete nel latte materno umano. Si deve pertanto procedere con cautela quando si somministra CLAXON 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**

Poiché talvolta CLAXON 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 2% dei casi): feci non formate o diarrea, nausea, vomito, stomatite e glossite, raramente ispessimento della bile. Alterazioni ematologiche (circa 2%): eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia emolitica, trombocitopenia. Frequenza non nota: sono stati riportati casi di agranulocitosi (< 500/mm<sup>3</sup>), molti dei quali dopo 10 giorni di trattamento e in seguito a dosi totali di 20 g o più.

Patologie della cute e tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee (circa 1%): esantema, dermatite allergica, prurito, orticaria ed edema.

Frequenza non nota: sono stati riportati casi di gravi reazioni avverse cutanee (eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson o Sindrome di Lyell/necrolisi epidermica tossica); reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario: Reazione di Jarisch-Herxheimer (frequenza non nota) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso: Encefalopatia (frequenza rara)

Patologie epatobiliari con frequenza “Non nota”

Epatite<sup>c</sup>

Epatite colestatica<sup>b,c</sup>

<sup>b</sup> Vedere paragrafo 4.4

<sup>c</sup> Di solito reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone

*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 della creatinina sierica, micosi genitale, febbre, brividi, e reazioni anafilattiche o anafilattoidi, ad es. broncospasmo.

La comparsa di shock anafilattico è estremamente rara e richiede immediate contromisure quali la somministrazione endovena di adrenalina seguita da un glucocorticoide.

Ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni o prodotti contenenti calcio, anche attraverso le 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 e calcio per via endovenosa.

Nei polmoni e nei reni sono state osservate post mortem precipitazioni di sale di calcio-ceftriaxone. L'elevato rischio di precipitazione nei neonati è dovuto al loro basso volume ematico e alla più lunga emivita del ceftriaxone rispetto agli adulti (vedi i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Possono svilupparsi superinfezioni causate da microrganismi non sensibili al ceftriaxone (candida, funghi o altri microrganismi resistenti). Un raro effetto indesiderato causato da un'infezione con *Clostridium difficile* durante il trattamento con CLAXON è la colite pseudo membranosa. Quindi, la possibilità di malattia deve essere considerata in pazienti che presentano diarrea in seguito all'utilizzo di agenti antibatterici.

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  $\geq 80$  mg/kg/die) o con dosi totali superiori ai 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 CLAXON.

È stata osservata precipitazione di ceftriaxone sale di calcio nella colecisti, soprattutto in pazienti trattati con alte dosi rispetto alla dose standard raccomandata. Nei bambini studi prospettici hanno mostrato un'incidenza variabile di precipitazione con somministrazione endovenosa, in alcuni studi al di sopra del 30%. L'incidenza sembra essere più bassa con infusione lenta (20-30 minuti). Questo effetto è generalmente asintomatico, ma in rari casi, le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici come dolore, nausea e vomito. È raccomandato in questi casi il trattamento sintomatico. La precipitazione è solitamente reversibile con l'interruzione del ceftriaxone.

Sono stati riportati casi isolati di pancreatite.

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

#### *Effetti indesiderati locali*

In rari casi sono comparse reazioni flebitiche dopo somministrazione e.v.; tali reazioni possono comunque essere evitate mediante 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*

Nei pazienti trattati con CLAXON il test di Coombs raramente può produrre risultati falsi positivi. CLAXON, come altri antibiotici, può dare risultati falsi positivi nei test per la galattosemia.

Allo stesso modo i metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine può dare risultati falsi positivi. Per questa ragione, la determinazione dei livelli di glucosio nelle urine durante la terapia con CLAXON deve essere effettuata in modo enzimatico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette:

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi nausea, vomito e diarrea. La concentrazione di ceftriaxone non può essere ridotta tramite 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 esercita la sua azione antibatterica tramite il blocco di enzimi batterici specifici (PBP) deputati alla sintesi della parete cellulare.

Il ceftriaxone 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 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 0,1 µg/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 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 CLAXON dei patogeni Gram-positivi e Gram-negativi può essere valutata sia mediante il test di diffusione con dischi, sia con il metodo della diluizione negli usuali terreni di coltura. Si consiglia in ogni caso di utilizzare dischi contenenti ceftriaxone, poichè alcuni ceppi batterici sensibili quando valutati con disco specifico del ceftriaxone, 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 diffonde rapidamente dal plasma ai tessuti, raggiungendo picchi plasmatici pari a circa 150 mcg/ml dopo 1 g e.v. e a 100 mcg/ml dopo 1 g i.m. Il tempo di emivita è pari a 6-11 ore nel plasma e a 10-11 ore nei tessuti.

Il Ceftriaxone 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 dopo una dose parenterale singola in questi distretti sono mostrati nella Tabella 1.

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1

Tessuto	Dose di Ceftriaxone		Tempo di prelievo dopo la somministrazione (h) e concentrazioni tissutali medie in µg/ml, mg/l o µg/g			
<b>Liquor</b>	50-100 mg/kg e.v.		4h		12h	24h
			18,3		8,5	2,8
<b>Orecchio medio</b>	1g i.m.	<b>mucosa</b>	3-4h	6h	12h	24h
			5,6	4,2	3,3	0,7
	50 mg/kg i.m.	<b>liquido (bambini)</b>	1,5h	5,4h	15,6h	24h
			5,6	12,7	33,3	35,0
<b>Mucosa nasale</b>	1g i.m.		3-4h	6h	12h	24h
			19,7	15,3	8,0	3,6
<b>Tonsilla</b>	1g i.m.		3-4h	6h	12h	24h
			9,2	6,3	3,8	3,3
<b>Cuore</b>	2g e.v.		1-4h	5-12h	13-16h	17-24h
			34,3	10,8	4,4	6,8
			<b>miocardio</b>			
			21,4	13,6	2,2	5,0
<b>Polmone</b>	1g i.m.		3-3,5h	4,5-5h	12h	24h
			11,6	8,1	6,6	2,1
<b>Secreto bronchiale</b>	1g i.m.		2h	6h	12h	24h
			1,65	1	0,51	0,18
			7° giorno	2	1,5	0,80
					0,35	
<b>Liquido pleurico</b>	1g e.v.		1h	4h	8h	24h
			1,76	7,88	7,15	5,84
<b>Liquido ascitico</b>	1 g e.v.		2h	4h	12h	24h
			20	22	26	12
<b>Liquido sinoviale</b>	1g e.v.		2h	8h	12h	24h
			98,7	53	40	14
<b>Tessuto osseo</b>	2g e.v.		2h	4h	12h	24h
			<b>in toto</b>			
			35,8	36,2	8,3	
			<b>spongioso</b>			
			19,3	16,9	11,2	5,6
			<b>compatto</b>			
			6,5	3,1	3,3	2,2
			<b>liquido periprotetico</b>			
					66,1	26,7
<b>Muscolo scheletrico</b>	2g e.v.		1-4h	5-12h	13-16h	17-24h
			21,7	5,2	3,8	2,9
<b>Tessuto adiposo</b>	2g e.v.		1-4h	5-12h	13-16h	17-24h
			39	7,5	3,9	7,6
<b>Rene</b>	2g e.v.		1h		12h	24h
			<b>corticale</b>			
			78,8		38,5	12,3
			<b>midollare</b>			
			91		42	10,8
<b>Urina</b>	1g e.v.		0-2h	4-8h	8-12h	12-24
			855,5	508,3	356,9	151,5
	1g i.m.					
			486,9	743,1	419,9	202,1
<b>Prostata</b>	2g e.v.		1h	4-5h	16h	24h
			28,6	45,9	12,2	6,9
<b>Apparato genitale femminile</b>	1g i.m.		1h	4h	12h	24h
			<b>vagina</b>			
			39,7	14,7		0,9
			<b>utero</b>			
			42,8	18,3	3,6	1,2
			<b>tuba</b>			
			39,2	20,4	2,4	0,7
			<b>ovaio</b>			
			38,4	15,9	2,2	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

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, l'escrezione renale ritorna ai livelli simili a quelli dell'adulto. Nei neonati di età inferiore a 8 giorni l'emivita di eliminazione media è generalmente due o tre volte più lunga rispetto a quella dei giovani adulti.

### **5.3 Dati preclinici 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, acqua per preparazioni iniettabili

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

la fiala solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Le soluzioni contenenti ceftriaxone non devono essere mescolate o aggiunte ad altri agenti. In particolare, i diluenti che contengono 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., poiché può formarsi un precipitato. Il ceftriaxone non deve essere mescolato o somministrato in concomitanza con soluzioni contenenti calcio (vedi paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8).

### **6.3 Periodo di validità**

CLAXON 500 mg/ 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

CLAXON 1 g / 10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

CLAXON 2 g polvere per soluzione per infusione

18 mesi

CLAXON 1 g / 3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

24 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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.

### **6.5 Natura e contenuto della contenitore**

Flacone in vetro (più eventuale fiala in vetro per i liquidi di ricostituzione) con tappo perforabile in gomma, fissato con ghiera metallica, e sovrappacco in materiale plastico. Il flacone è racchiuso in astuccio di cartone assieme al foglio illustrativo.

CLAXON 500 mg/ 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare:

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente da 2 ml

CLAXON 1 g / 3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare:

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente da 3,5 ml;

CLAXON 1 g / 10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente da 10 ml

CLAXON 2 g polvere per soluzione per infusione:

1 flacone di polvere

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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**

GENETIC S.p.A. – Via Della Monica, n. 26 – Castel San Giorgio (SA)

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLAXON 500 mg/ 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare:

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente AIC n° 036642054

CLAXON 1 g / 3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare:

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente AIC n° 03642066

CLAXON 1 g / 10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente AIC n° 036642078

CLAXON 2 g polvere per soluzione per infusione:

1 flacone di polvere AIC n° 036642080

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

11.12.2006/11.12.2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco