

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino 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 il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

1 g Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VALEXIME è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini, inclusi i neonati a termine (dalla nascita):

- Meningite batterica
- Polmonite acquisita in comunità
- Polmonite acquisita in ospedale
- Otite media acuta
- Infezioni intraddominali
- Infezioni complicate delle vie urinarie (inclusa la pielonefrite)
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- Gonorrea
- Sifilide
- Endocardite batterica

VALEXIME può essere impiegato:

- Nel trattamento di esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva negli adulti.
- Nel trattamento di Borreliosi di Lyme disseminata (precoce (stadio II) e tardiva (stadio III)) negli adulti e nei bambini inclusi i neonati da 15 giorni di vita.
- Nella profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico.

- Nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre in cui si sospetta la presenza di un'infezione batterica.
- Nel trattamento di pazienti affetti da batteriemia che si manifesta in associazione a, o presumibilmente associata a, una qualsiasi delle infezioni sopra menzionate.

VALEXIME deve essere somministrato insieme ad altri agenti antibatterici laddove la possibile gamma di batteri causali non rientri nel suo spettro d'azione (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose varia in base alla gravità, al livello di sensibilità, al sito e al tipo d'infezione, all'età e alla funzionalità epato-renale del paziente.

Le dosi raccomandate nelle tabelle seguenti sono le dosi generalmente raccomandate in queste indicazioni. In casi particolarmente gravi, devono essere prese in considerazione dosi che rientrano tra i valori massimi dell'intervallo raccomandato.

Adulti e bambini al di sopra di 12 anni di età (> 50 kg)

Dosaggio di ceftriaxone *	Frequenza del trattamento**	Indicazioni
1-2 g	Una volta al giorno	Polmonite acquisita in comunità
		Esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva
		Infezioni intraddominali
		Infezioni complicate delle vie urinarie (inclusa la pielonefrite)
2 g	Una volta al giorno	Polmonite acquisita in ospedale
		Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
		Infezioni delle ossa e delle articolazioni
2-4 g	Una volta al giorno	Trattamento di pazienti neutropenici con febbre in cui si sospetta la presenza di un'infezione batterica
		Endocardite batterica
		Meningite batterica

* Nella batteriemia documentata devono essere presi in considerazione i valori massimi dell'intervallo di dose raccomandato.

** Nel caso di somministrazione a dosaggi superiori a 2 g al giorno, può essere considerata la somministrazione due volte al giorno (ogni 12 ore).

Indicazioni per gli adulti e i bambini al di sopra di 12 anni di età (≥ 50 kg) che richiedono specifici schemi posologici:

Otite media acuta

Può essere somministrata una dose singola intramuscolare di ceftriaxone 1-2 g. Dati limitati suggeriscono che in caso di pazienti gravemente malati o in caso di fallimento della precedente terapia, ceftriaxone può risultare efficace quando somministrato per via intramuscolare alla dose giornaliera di 1-2 g per 3 giorni.

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico

2 g in singola somministrazione preoperatoria.

Gonorrea

500 mg somministrati come dose singola intramuscolare.

Sifilide

Le dosi generalmente raccomandate sono 500 mg-1 g una volta al giorno, da aumentare a 2 g una volta al giorno per la neurosifilide, per 10-14 giorni. Le raccomandazioni sulla dose in caso di sifilide, neurosifilide inclusa, si basano su dati limitati. Fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

Borreliosi di Lyme disseminata (precoce [stadio II] e tardiva [stadio III])

2 g una volta al giorno per 14-21 giorni. La durata raccomandata del trattamento è variabile e occorre fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

Popolazione pediatrica

Neonati, lattanti e bambini da 15 giorni di vita a 12 anni (< 50Kg)

Ai bambini di peso corporeo pari o superiore a 50 kg deve essere somministrato il dosaggio abituale degli adulti.

Dosaggio di ceftriaxone *	Frequenza del trattamento**	Indicazioni
50-80 mg/kg	Una volta al giorno	Infezioni intraddominali
		Infezioni complicate delle vie urinarie (inclusa la pielonefrite)
		Polmonite acquisita in comunità
		Polmonite acquisita in ospedale
50-100 mg/kg (max 4 g)	Una volta al giorno	Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
		Infezioni delle ossa e delle articolazioni
		Trattamento di pazienti neutropenici con febbre in cui si sospetta la presenza di un'infezione batterica
80-100 mg/kg (max 4 g)	Una volta al giorno	Meningite batterica
100 mg/kg (max 4 g)	Una volta al giorno	Endocardite batterica

* Nella batteriemia documentata devono essere presi in considerazione i valori massimi dell'intervallo di dose raccomandato.

** Nel caso di somministrazione a dosaggi superiori a 2 g al giorno, può essere considerata la somministrazione due volte al giorno (ogni 12 ore).

Indicazioni per i neonati, i lattanti e i bambini da 15 giorni di vita a 12 anni (<50 kg) che richiedono specifici schemi posologici:

Otite media acuta

Per il trattamento iniziale dell'otite media acuta può essere somministrata una dose singola intramuscolare di ceftriaxone 50 mg/kg. Dati limitati suggeriscono che in caso di bambini gravemente malati o in caso di fallimento della terapia iniziale, ceftriaxone può risultare efficace quando somministrato per via intramuscolare alla dose giornaliera di 50 mg/kg per 3 giorni.

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico

50-80 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

Sifilide

Le dosi generalmente raccomandate sono 75-100 mg/kg (max 4 g) una volta al giorno per 10-14 giorni. Le raccomandazioni sulla dose in caso di sifilide, neurosifilide inclusa, si basano su dati molto limitati. Fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

Borreliosi di Lyme disseminata (precoce [stadio II] e tardiva [stadio III])

50-80 mg/kg una volta al giorno per 14-21 giorni. La durata raccomandata del trattamento è variabile e occorre fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

Neonati da 0 a 14 giorni di vita

VALEXIME è controindicato nei neonati prematuri fino a un'età post-mestruale di 41 settimane (età gestazionale + età cronologica).

Dosaggio di ceftriaxone *	Frequenza del trattamento	Indicazioni
20-50 mg/kg	Una volta al giorno	Infezioni intraddominali
		Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
		Infezioni complicate delle vie urinarie (inclusa la pielonefrite)
		Polmonite acquisita in comunità
		Polmonite acquisita in ospedale
		Infezioni delle ossa e delle articolazioni
		Trattamento di pazienti neutropenici con febbre in cui si sospetta la presenza di un'infezione batterica
50 mg/kg	Una volta al giorno	Meningite batterica
		Endocardite batterica

* Nella batteriemia documentata devono essere presi in considerazione i valori massimi dell'intervallo di dose raccomandato.

Non si deve eccedere la dose massima giornaliera di 50 mg/Kg.

Indicazioni per i neonati di 0-14 giorni di vita che necessitano di specifici schemi posologici

Otite media acuta

Per il trattamento iniziale dell'otite media acuta può essere somministrata una dose singola intramuscolare di ceftriaxone 50 mg/kg.

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico

20-50 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

Sifilide

La dose generalmente raccomandata è 50 mg/kg una volta al giorno per 10-14 giorni. Le raccomandazioni sulla dose in caso di sifilide, neurosifilide inclusa, si basano su dati molto limitati. Fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

Durata della terapia

La durata della terapia varia in relazione al decorso della malattia. Come per altre terapie antibiotiche, il trattamento con ceftriaxone deve essere continuato per 48-72 ore dopo lo sfebbramento del paziente o dopo la dimostrazione di eradicazione batterica.

Pazienti anziani

I dosaggi raccomandati per gli adulti non richiedono alcuna correzione nei pazienti anziani, a condizione che la funzionalità renale ed epatica sia soddisfacente.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Secondo i dati disponibili, in caso di compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata non vi è la necessità di correggere la dose, a condizione che la funzionalità renale non sia compromessa.

Non vi sono dati provenienti da studi condotti su pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, non è necessario ridurre il dosaggio di ceftriaxone qualora la funzionalità epatica non sia compromessa. Soltanto in caso di insufficienza renale preterminale (clearance della creatinina < 10 ml/min) il dosaggio di ceftriaxone non deve superare i 2 g al giorno.

Nei pazienti in dialisi non è richiesta una somministrazione supplementare dopo la dialisi. Ceftriaxone non viene rimosso durante il processo di dialisi peritoneale o emodialisi. Si consiglia un attento monitoraggio clinico della sicurezza e dell'efficacia.

Pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica e renale

Nei pazienti che presentano una compromissione sia della funzionalità renale sia della funzionalità epatica, si consiglia un attento monitoraggio clinico della sicurezza e dell'efficacia.

Modo di somministrazione

Valexime può essere somministrato tramite iniezione intramuscolare profonda. Le iniezioni intramuscolari devono essere somministrate in profondità in un muscolo sufficientemente grande e non si deve iniettare più di 1 g nella stessa sede.

Poiché si utilizza la lidocaina come solvente, la soluzione risultante non deve in alcun caso essere somministrata per via endovenosa (vedere paragrafo 4.3). Si devono tenere in considerazione le informazioni riportate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto della lidocaina.

Ceftriaxone è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni) che necessitano (o che presumibilmente necessiteranno) del trattamento con soluzioni endovenose contenenti calcio, incluse infusioni continue contenenti calcio, per esempio per la nutrizione parenterale, in considerazione del rischio di formazione di precipitato di calcio-ceftriaxone (vedere paragrafo 4.3).

Per la profilassi pre-operatoria delle infezioni nel sito operatorio, ceftriaxone deve essere somministrato 30-90 minuti prima dell'intervento chirurgico.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a ceftriaxone, a qualsiasi altra cefalosporina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravi reazioni di ipersensibilità nell'anamnesi (es. reazioni anafilattiche) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (penicilline, monobattamici e carbapenemi).

Ceftriaxone è controindicato in caso di:

Neonati prematuri fino a un'età post-mestruale di 41 settimane (età gestazionale + età cronologica)*

Neonati a termine (fino a 28 giorni di vita):

- con iperbilirubinemia, ittero oppure ipoalbuminemia o acidosi poiché in tali patologie è probabile che il legame della bilirubina venga compromesso *
- se necessitano (o è verosimile che necessitino) di un trattamento con calcio per via endovenosa oppure di infusioni contenenti calcio, per il rischio di precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 6.2).

* Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che ceftriaxone può spiazzare la bilirubina dai suoi siti di legame con l'albumina sierica, ed è possibile che in questi pazienti si sviluppi un'encefalopatia da bilirubina.

Prima di somministrare un'iniezione intramuscolare di ceftriaxone con una soluzione di lidocaina come solvente, si deve escludere la presenza di controindicazioni alla lidocaina (vedere paragrafo 4.4). Vedere le informazioni contenute nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto della lidocaina, in special modo le controindicazioni.

Le soluzioni di ceftriaxone contenenti lidocaina non devono mai essere somministrate per via endovenosa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

Come con tutti gli agenti antibatterici beta-lattamici, sono state riferite reazioni di ipersensibilità gravi e talora fatali (vedere paragrafo 4.8). In caso di gravi reazioni di ipersensibilità, il trattamento con ceftriaxone deve essere interrotto immediatamente e si devono istituire adeguate misure di emergenza. Prima di iniziare il trattamento, si deve stabilire se il paziente presenti una storia di gravi reazioni di ipersensibilità a ceftriaxone, ad altre cefalosporine o a un qualsiasi altro tipo di agenti beta-lattamici. Occorre esercitare la debita cautela nel somministrare ceftriaxone a pazienti con anamnesi di ipersensibilità non grave ad altri agenti beta-lattamici.

Sono state riferite gravi reazioni avverse 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; tuttavia, la frequenza di questi eventi non è 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.

Encefalopatia

La comparsa dell'encefalopatia è stata osservata con l'uso di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8), soprattutto in pazienti anziani con grave compromissione renale (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.

Interazione con altri prodotti contenenti calcio

Sono stati descritti casi di reazioni fatali con precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni in neonati prematuri e in nati a termine di meno di un mese di vita. Almeno uno di loro aveva ricevuto ceftriaxone e calcio in momenti diversi e mediante linee endovenose diverse. Nei dati scientifici disponibili non vi sono segnalazioni di precipitati endovascolari confermati in 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 maggiore di precipitazione di calcio-ceftriaxone rispetto ad altri gruppi di età.

In pazienti di qualsiasi età ceftriaxone non deve essere miscelato, né somministrato in concomitanza, con soluzioni endovenose contenenti calcio, nemmeno mediante linee di infusione diverse o in siti di infusione diversi. Tuttavia, in pazienti di più di 28 giorni di vita, ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati sequenzialmente uno dopo l'altro a condizione che si utilizzino linee di infusione in punti diversi o che le linee di infusione siano sostituite o lavate bene con una soluzione salina fisiologica tra le due infusioni per evitare la formazione di precipitati. Nei pazienti che necessitano di un'infusione continua con soluzioni per la nutrizione parenterale totale (TPN) contenenti calcio, gli operatori sanitari possono valutare l'utilizzo di trattamenti antibatterici alternativi che non comportino un simile rischio di precipitazione. Se l'uso di ceftriaxone è ritenuto necessario in pazienti che necessitano di una nutrizione continua, le soluzioni TPN e ceftriaxone possono essere somministrati simultaneamente, ma mediante linee di infusione diverse e in siti di infusione diversi. In alternativa, è possibile interrompere l'infusione della soluzione TPN per il periodo necessario all'infusione di ceftriaxone, lavando le linee di infusione tra la somministrazione di una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di VALEXIME nei neonati, nei lattanti e nei bambini sono state stabilite per i dosaggi riportati nel paragrafo "Posologia e modo di somministrazione" (vedere paragrafo 4.2). Gli studi condotti hanno dimostrato che ceftriaxone, come alcune altre cefalosporine, può spiazzare la bilirubina dai suoi siti di legame con l'albumina sierica.

VALEXIME è controindicato sia nei neonati prematuri che nei neonati a termine a rischio di sviluppare encefalopatia da bilirubina (vedere paragrafo 4.3).

Anemia emolitica immuno-mediata

In pazienti trattati con antibatterici della classe delle cefalosporine, incluso VALEXIME, è stata osservata un'anemia emolitica immuno-mediata (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con VALEXIME, sia in adulti sia in bambini, sono stati riferiti gravi casi di anemia emolitica, tra cui casi fatali.

Se un paziente sviluppa un'anemia durante la terapia con ceftriaxone, deve essere presa in considerazione la diagnosi di un'anemia associata alle cefalosporine e ceftriaxone deve essere interrotto fino alla determinazione dell'eziologia.

Trattamento a lungo termine

Durante il trattamento prolungato si deve eseguire un esame emocromocitometrico a intervalli regolari.

Colite/Crescita eccessiva dei microorganismi non sensibili

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso ceftriaxone, sono state riferite colite associate ad agenti antibatterici e colite pseudomembranosa; la gravità di tali affezioni può variare da lieve a potenzialmente letale. È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8). Si devono valutare l'interruzione

della terapia con ceftriaxone e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi. Come con altri agenti antibatterici, possono verificarsi superinfezioni causate da microorganismi non sensibili.

Grave insufficienza renale ed epatica

In caso di grave insufficienza renale ed epatica, si raccomanda un attento monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia (vedere paragrafo 4.2).

Interferenze con le analisi sierologiche

Poiché VALEXIME può determinare risultati falsi positivi, può verificarsi una interferenza con il test di Coombs. VALEXIME può determinare anche risultati falsi positivi nei test della galattosemia (vedere paragrafo 4.8).

I metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine possono dare risultati falsi positivi. La determinazione del livello di glucosio nell'urina durante la terapia con VALEXIME deve essere eseguita con metodica enzimatica (vedere paragrafo 4.8).

Sodio

Ogni grammo di VALEXIME contiene 3,6 mmol di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione in pazienti che seguono un regime dietetico ad apporto di sodio controllato.

Spettro antibatterico

Ceftriaxone ha uno spettro di attività antibatterica limitato e può non essere adatto all'uso in monoterapia per il trattamento di alcuni tipi di infezioni, a meno che il patogeno sia già stato confermato (vedere paragrafo 4.2). In caso di infezioni polimicrobiche in cui tra i patogeni sospetti vi siano organismi resistenti a ceftriaxone, si deve valutare la somministrazione di un antibiotico aggiuntivo.

Uso della lidocaina

Se si utilizza la lidocaina come solvente, le soluzioni di ceftriaxone devono essere somministrate esclusivamente mediante iniezione intramuscolare. Prima dell'uso devono essere prese in considerazione le controindicazioni alla lidocaina, le precauzioni e altre informazioni rilevanti illustrate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto della lidocaina (vedere paragrafo 4.3). La soluzione di lidocaina non deve mai essere somministrata per via endovenosa.

Litiasi biliare

Quando si osservano ombre nelle ecografie, si deve valutare la possibilità di precipitati di calcio-ceftriaxone. Nel corso di ecografie della colecisti sono state rilevate delle ombre, scambiate per calcoli biliari; tale fenomeno si osserva con maggior frequenza a dosi di ceftriaxone pari e superiori a 1 g/die. Nella popolazione pediatrica occorre prestare particolare cautela. Tali precipitati scompaiono una volta interrotta la terapia con ceftriaxone. Raramente i precipitati di calcio-ceftriaxone si associano a sintomi. Nei casi sintomatici, si raccomanda una gestione conservativa non chirurgica e il medico deve valutare la possibilità di interrompere il trattamento con ceftriaxone sulla base di una specifica valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafo 4.8).

Stasi biliare

In pazienti trattati con VALEXIME, sono stati riferiti casi di pancreatite, forse dovuta all'eziologia dell'ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio per stasi biliare e fango biliare, per es. precedente terapia maggiore, patologia grave e nutrizione parenterale

totale. Non può essere escluso un ruolo di VALEXIME quale agente o cofattore scatenante della precipitazione biliare.

Litiasi renale

Sono stati riferiti casi di litiasi renale reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8). Nei casi sintomatici, occorre eseguire un'ecografia. Il medico deve prendere in considerazione l'uso nei pazienti con un'anamnesi di litiasi renale o con ipercalciuria sulla base di una specifica valutazione del rapporto beneficio/rischio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I diluenti contenenti calcio, quali soluzione di Ringer o di Hartmann, non devono essere utilizzati per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente un flaconcino ricostituito per la somministrazione endovenosa poiché può formarsi del precipitato. La precipitazione di calcio-ceftriaxone può verificarsi anche quando ceftriaxone viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa. Ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente a soluzioni endovenose contenenti calcio, ivi comprese le infusioni continue contenenti calcio, quale la nutrizione parenterale mediante raccordo a Y. In pazienti non neonati, tuttavia, ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati sequenzialmente a condizione che le linee di infusione siano lavate accuratamente con un liquido compatibile tra le due infusioni. Studi *in vitro* su plasma adulto e neonatale estratto dal sangue del cordone ombelicale hanno dimostrato che nei neonati il rischio di precipitazione di calcio-ceftriaxone è maggiore (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 e 6.2).

La somministrazione concomitante di anticoagulanti orali può aumentare l'effetto anticoagulante degli inibitori della vitamina-K e il rischio di sanguinamento. Si raccomanda di monitorare frequentemente l'International Normalised Ratio (INR) e di aggiustare la posologia del farmaco inibitore della vitamina-K sia durante che dopo il trattamento con ceftriaxone.

Vi sono evidenze contrastanti sul potenziale incremento della tossicità renale degli aminoglicosidi utilizzati con le cefalosporine. In questi casi, nella prassi clinica ci si deve attenere scrupolosamente al monitoraggio raccomandato dei livelli degli aminoglicosidi (e della funzionalità renale).

In uno studio *in vitro* sono stati osservati effetti antagonistici con la associazione di cloramfenicolo e ceftriaxone. La rilevanza clinica di questo effetto non è nota.

Non sono state riferite interazioni tra ceftriaxone e prodotti contenenti calcio somministrati per via orale, né interazioni tra ceftriaxone per via intramuscolare e prodotti contenenti calcio (per via endovenosa o orale).

Nei pazienti trattati con ceftriaxone, il test di Coombs può comportare risultati falsi positivi.

Ceftriaxone, come altri antibiotici, può dare risultati falsi positivi nei test per la galattosemia.

Analogamente, i metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine possono dare risultati falsi positivi. Per questa ragione, la determinazione del livello di glucosio nell'urina durante la terapia con ceftriaxone deve essere eseguita con metodica enzimatica. Non è stata osservata una compromissione della funzionalità renale dopo la somministrazione concomitante di dosi elevate di ceftriaxone e potenti diuretici (quali la furosemide).

La somministrazione concomitante di probenecid non riduce l'eliminazione di ceftriaxone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ceftriaxone attraversa la barriera placentare. I dati sull'uso di ceftriaxone nelle donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionale/fetale, perinatale e postnatale (vedere paragrafo 5.3). Ceftriaxone deve essere somministrato durante la gravidanza, e in particolare durante il primo trimestre, soltanto se il beneficio supera il rischio.

Allattamento

Ceftriaxone è escreto nel latte materno a basse concentrazioni, ma alle dosi terapeutiche non si prevedono effetti sui bambini allattati al seno. Il rischio di diarrea e di infezione fungina delle mucose non può tuttavia essere escluso. Deve essere presa in considerazione la possibilità di sensibilizzazione. Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o se interrompere la terapia con ceftriaxone considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Dagli studi di riproduzione non sono emersi effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile.

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

Durante il trattamento con ceftriaxone si possono verificare effetti indesiderati (quali capogiri) che possono incidere sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono esercitare la debita cautela nel guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riferite con maggior frequenza con ceftriaxone sono eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, eruzione cutanea e aumento degli enzimi epatici.

I dati utilizzati per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a ceftriaxone sono stati tratti dagli studi clinici.

Per la classificazione della frequenza ci si è avvalsi della seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota ^a
Infezioni ed infestazioni		Infezione fungina ai genitali	Colite pseudomembranosa ^b	Superinfezioni ^b
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Coagulopatia		Anemia emolitica ^b Agranulocitosi
Disturbi del sistema				Shock anafilattico Reazione

immunitario				anafilattica Reazione anafilattoide Ipersensibilità ^b Reazione di Jarisch- Herxheimer ^b
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri	encefalopatia	Convulsioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Broncospasmo	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^b Feci molli	Nausea Vomito		Pancreatite ^b Stomatite Glossite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici			Formazione di precipitato nella colecisti ^b ittero nucleare Epatite ^c Epatite colestatica ^{b,c} ^b Vedere paragrafo 4.4 ^c Di solito reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Prurito	Orticaria	Sindrome di Steven Johnson ^b Necrolisi epidermica tossica ^b Eritema multiforme Pustolosi esantematica acuta generalizzata, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ^b
Patologie renali e			Ematuria	Oliguria

urinarie			Glicosuria	Formazione di precipitato nei reni (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Flebite Dolore nel sito di iniezione Piressia	Edema Brividi	
Esami diagnostici		Aumento della creatinemia		Risultati falsi positivi al test di Coombs ^b Risultati falsi positivi al test della galattosemia ^b Risultati falsi positivi nei metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio ^b

^a Sulla base delle segnalazioni post-commercializzazione. Poiché tali reazioni sono riferite volontariamente da una popolazione di entità incerta, non è possibile stimarne in modo affidabile la frequenza, che viene pertanto definita "Non nota".

^b Vedere paragrafo 4.4

Infezioni ed infestazioni

Le segnalazioni di diarrea successiva all'uso di ceftriaxone potrebbero essere associate a *Clostridium difficile*. In questi casi è necessario somministrare un'adeguata terapia a base di liquidi ed elettroliti (vedere paragrafo 4.4).

Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone

Raramente sono state riferite reazioni avverse gravi, e in alcuni casi fatali, in neonati pretermine e in nati a termine (di età < 28 giorni) che erano stati trattati con ceftriaxone e calcio per via endovenosa. La presenza di precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone è stata rilevata post mortem nei polmoni e nei reni. L'elevato rischio di precipitazione nei neonati è una conseguenza del loro basso volume ematico e della maggiore emivita di ceftriaxone rispetto agli adulti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Sono stati riferiti casi di precipitazione renale, principalmente in bambini sopra i 3 anni di età trattati con dosi giornaliere elevate (es. ≥ 80 mg/kg/die) o con dosi totali superiori ai 10 grammi e che presentavano altri fattori di rischio (es. restrizione di fluidi, pazienti costretti a letto). Il rischio di formazione di precipitato aumenta nei pazienti immobilizzati o disidratati. Questo evento può essere sintomatico o asintomatico, può causare insufficienza renale e anuria ed è reversibile interrompendo l'assunzione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.4).

È stata osservata precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone nella colecisti, principalmente in pazienti trattati con dosi superiori alla dose standard raccomandata. Nei bambini, studi prospettici hanno dimostrato un'incidenza variabile di precipitazione con la somministrazione per via endovenosa; in alcuni studi l'incidenza è risultata superiore al 30%. Tale incidenza sembra essere inferiore somministrando le infusioni

lentamente (20-30 minuti). Questo effetto è generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.4).

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 i sintomi di nausea, vomito e diarrea. Le concentrazioni di ceftriaxone non possono essere ridotte mediante emodialisi o dialisi peritoneale. Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterico per uso sistemico, cefalosporine di terza generazione
codice ATC: J01DD04.

Meccanismo d'azione

Ceftriaxone inibisce la sintesi della parete cellulare batterica dopo il legame con le proteine leganti la penicillina (PBP). Ciò determina l'interruzione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano), con conseguente lisi e morte della cellula batterica.

Resistenza

La resistenza batterica a ceftriaxone potrebbe essere dovuta a uno o più dei seguenti meccanismi:

- idrolisi da parte delle beta-lattamasi, incluse le beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), carbapenemasi ed enzimi AmpC che potrebbero essere indotti o stabilmente de-repressi in alcune specie batteriche aerobiche Gram-negative.
- ridotta affinità delle proteine leganti la penicillina per ceftriaxone.
- impermeabilità della membrana esterna negli organismi Gram-negativi.
- pompe di efflusso batteriche.

Valori soglia delle analisi di sensibilità

I valori soglia relativi alla minima concentrazione inibente (MIC), stabiliti dall'EUCAST (Comitato europeo sui test di sensibilità antimicrobica), sono i seguenti:

Agente patogeno	Test di diluizione (MIC, mg/l)	
	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a.	a.
<i>Streptococcus spp.</i>	b.	b.

(Gruppi A, B, C e G)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	< 0,12 ^c	> 0,12
Non correlato alla specie	≤ 1 ^d	> 2

- a. La sensibilità è stata dedotta in base alla sensibilità alla cefoxitina.
b. La sensibilità è stata dedotta in base alla sensibilità alla penicillina.
c. Gli isolati con una MIC di ceftriaxone superiore alla soglia di sensibilità sono rari e, quando si incontrano, devono essere sottoposti a una nuova analisi; in caso di conferma, devono essere invitati a un laboratorio di riferimento.
d. I valori soglia sono relativi a una dose endovenosa giornaliera di 1 g x 1 e a una dose elevata, pari almeno a 2 g x 1.

Efficacia clinica verso patogeni specifici

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per determinate specie e le informazioni locali sulla resistenza sono utili, in particolare quando si devono trattare infezioni gravi. Se necessario, quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità di ceftriaxone, almeno in alcuni tipi di infezione, è discutibile, deve essere chiesto il parere di esperti.

Specie comunemente sensibili
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina) [†] Stafilococchi coagulasi-negativi (sensibili alla meticillina) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppo A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> . <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

<p><u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>[%] <i>Klebsiella pneumoniae</i>[%] <i>Klebsiella oxytoca</i>[%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i></p> <p><u>Anaerobi:</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i></p>
<p>Organismi intrinsecamente resistenti</p> <p><u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Anaerobi:</u> <i>Clostridium difficile</i></p> <p><u>Altri:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

‡ Tutti gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono resistenti a ceftriaxone.

+ grado di resistenza > 50% in almeno una regione

% Ceppi produttori di ESBL sono sempre resistenti

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione di bolo endovenoso di ceftriaxone 500 mg e 1 g, i livelli plasmatici medi di picco di ceftriaxone sono rispettivamente di circa 120 e 200 mg/l. Dopo infusione endovenosa di ceftriaxone 500 mg,

1 g e 2 g, i livelli plasmatici di ceftriaxone sono rispettivamente di circa 80, 150 e 250 mg/l. Dopo iniezione intramuscolare i livelli plasmatici medi di picco di ceftriaxone sono circa la metà di quelli osservati dopo somministrazione endovenosa di una dose equivalente. La concentrazione plasmatica massima dopo una singola dose per via intramuscolare di 1 g è di circa 81 mg/l e si raggiunge in 2-3 ore dopo la somministrazione.

L'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo dopo somministrazione intramuscolare è equivalente a quella della somministrazione endovenosa di una dose equivalente.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di ceftriaxone è di 7-12 litri. Concentrazioni ben al di sopra delle minime concentrazioni inibenti dei patogeni più importanti sono rilevabili nei tessuti, tra cui polmoni, cuore, vie biliari/fegato, tonsille, orecchio medio e mucosa nasale, ossa e nel fluido cerebrospinale, pleurico, prostatico e sinoviale. Con la somministrazione ripetuta si osserva un aumento della concentrazione plasmatica media di picco (C_{max}) dell'8-15%; lo stato stazionario si raggiunge nella maggior parte dei casi entro 48-72 ore, in funzione della via di somministrazione.

Penetrazione in tessuti particolari

Ceftriaxone penetra nelle meningi. La penetrazione è maggiore quando le meningi sono infiammate. Secondo quanto riferito, le concentrazioni medie di picco di ceftriaxone nel liquido cerebrospinale (CSF) in pazienti con meningite batterica arrivano fino al 25% dei livelli plasmatici, rispetto al 2% dei livelli plasmatici in pazienti con meningi non infiammate. Le concentrazioni di picco di ceftriaxone nel CSF si raggiungono dopo circa 4-6 ore dall'iniezione endovenosa. Ceftriaxone attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno a basse concentrazioni (vedere paragrafo 4.6).

Legame proteico

Ceftriaxone si lega in modo reversibile all'albumina. Il legame con le proteine plasmatiche è del 95% circa a concentrazioni plasmatiche inferiori a 100 mg/l. Tale legame è saturabile e la porzione legata si riduce con l'aumentare della concentrazione (fino all'85% a una concentrazione plasmatica di 300 mg/l).

Biotrasformazione

Ceftriaxone non è metabolizzato per via sistemica, ma viene convertito nei metaboliti inattivi dalla flora intestinale.

Eliminazione

La clearance plasmatica di ceftriaxone totale (legato e non legato) è 10-22 ml/min. La clearance renale è 5-12 ml/min. Il 50-60% di ceftriaxone è escreto in forma immodificata nelle urine, principalmente mediante filtrazione glomerulare, mentre il 40-50% è escreto in forma immodificata nella bile. L'emivita di eliminazione di ceftriaxone totale negli adulti è di circa 8 ore.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica, la farmacocinetica di ceftriaxone è solo in minima parte alterata, con un'emivita lievemente aumentata (meno di due volte), persino nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa.

L'aumento relativamente modesto dell'emivita nei soggetti con compromissione della funzionalità renale trova spiegazione nell'aumento compensatorio della clearance non renale, che deriva da una riduzione del legame proteico e da un corrispondente aumento della clearance non renale di ceftriaxone totale.

In pazienti con compromissione della funzionalità epatica, l'emivita di eliminazione di ceftriaxone non risulta aumentata in virtù di un aumento compensatorio della clearance renale. Questa situazione è dovuta anche a un aumento della frazione plasmatica libera di ceftriaxone, che contribuisce all'aumento paradossale osservato della clearance totale del farmaco, con un aumento del volume di distribuzione che eguaglia quello della clearance totale.

Pazienti anziani

Negli anziani oltre i 75 anni d'età, l'emivita di eliminazione media è due-tre volte maggiore rispetto a quella dei giovani adulti.

Popolazione pediatrica

L'emivita di ceftriaxone risulta prolungata nei neonati. Dalla nascita ai 14 giorni di vita i livelli di ceftriaxone libero possono aumentare ulteriormente a causa di fattori quali ridotta velocità di filtrazione glomerulare e alterato legame proteico. Nel corso dell'infanzia, l'emivita risulta più bassa rispetto ai neonati o agli adulti.

La clearance plasmatica e il volume di distribuzione di ceftriaxone totale sono maggiori nei neonati, nei lattanti e nei bambini rispetto a quelli osservati negli adulti.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di ceftriaxone non è lineare e tutti i principali parametri farmacocinetici, ad eccezione dell'emivita di eliminazione, sono dose-dipendenti se si considerano le concentrazioni del farmaco totale, e aumentano in modo meno che proporzionale rispetto alla dose. La non linearità è dovuta alla saturazione del legame con le proteine plasmatiche e si osserva pertanto per ceftriaxone plasmatico totale, ma non per ceftriaxone libero (non legato).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Come per altri beta-lattamici, l'indice farmacocinetico-farmacodinamico che dimostra la miglior correlazione con l'efficacia in vivo è la percentuale di tempo dell'intervallo tra le somministrazioni durante il quale la concentrazione non legata si mantiene al di sopra della minima concentrazione inibente (MIC) di ceftriaxone per le singole specie bersaglio (ossia: %T > MIC).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Evidenze emerse negli studi condotti sugli animali dimostrano che elevate dosi di sale di calcio-ceftriaxone hanno provocato la formazione di concrementi e precipitati nella colecisti di cani e scimmie; tale formazione si è dimostrata reversibile. Gli studi condotti sugli animali non hanno prodotto evidenze di tossicità a livello della riproduzione, né genotossicità. Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con ceftriaxone.

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

Sulla base delle segnalazioni riportate in letteratura, ceftriaxone non è compatibile con ampicillina, vancomicina, fluconazolo e aminoglicosidi.

Le soluzioni contenenti ceftriaxone non devono essere miscelate con 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 del precipitato.

Ceftriaxone non deve essere mescolato o somministrato in concomitanza con soluzioni contenenti calcio (vedere 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 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino 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 flaconcino è racchiuso in astuccio di cartone assieme al foglio illustrativo.

VALEXIME 1 g / 3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare:
1 flaconcino di polvere + 1 fiala solvente da 3,5 ml.

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

LANOVA FARMACEUTICI S.r.l.

Via Conca D'Oro, 212 – 00141 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

1 flaconcino di polvere + 1 fiala solvente AIC n° 035824010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 luglio 2004

Data del rinnovo più recente: 14 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28.10.2021 – G.U. N° 128

Agenzia Italiana del Farmaco