

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

DEIXIM 2 g polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DEIXIM 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
un flacone di polvere contiene:

Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H₂O 596,5 mg pari a ceftriaxone 500 mg;

DEIXIM 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 H₂O 1,193 g pari a ceftriaxone 1 g;

DEIXIM 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso.
un flacone di polvere contiene:

Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H₂O 1,193 g pari a ceftriaxone 1 g;

DEIXIM 2 g polvere per soluzione per infusione
un flacone contiene:

Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H₂O 2,386 g pari a ceftriaxone 2 g.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 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 usati diluenti contenenti calcio (ad esempio, soluzione di Ringer o di Hartmann) per ricostituire le fiale di ceftriaxone o per diluire ulteriormente le fiale ricostituite per la somministrazione e.v., dato che si può formare un precipitato.

La precipitazione di ceftriaxone con il calcio può anche avvenire quando ceftriaxone è miscelato con soluzioni contenente calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa. Pertanto, il ceftriaxone e le soluzioni contenente calcio non devono essere miscelate 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 DEIXIM 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 DEIXIM 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 DEIXIM i.m. con l'apposito solvente (soluzione di lidocaina 1%), che è di ml 2 per DEIXIM 500 mg e di 3,5 ml per DEIXIM 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 DEIXIM con l'apposito solvente (acqua per preparazioni iniettabili), che è di 10 ml per DEIXIM 1 g, e iniettare direttamente in vena nel tempo di 2-4 minuti.

Soluzione per infusione

Per praticare la perfusione endovenosa sciogliere DEIXIM 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 DEIXIM 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

DEIXIM è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità 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 un'età corretta di 41 settimane (settimane di gestazione + settimane di vita);
- neonati a termine (fino a 28 giorni di età):
con ittero, o presenza di ipoalbuminemia o di 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 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 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 Deixim contiene 3,6x mmoli 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 DEIXIM, è stata segnalata diarrea associata *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da una lieve diarrea a 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 di tipo A e B che contribuiscono allo sviluppo di CDAD. I ceppi di *C. difficile* produttori di ipertossina provocano un aumento della morbilità e della mortalità, poiché queste infezioni possono essere refrattarie alla terapia antibiotica e potrebbero richiedere colectomia. La CDAD deve essere considerato in tutti i pazienti con diarrea e dopo l'uso di antibiotici. È necessaria un'accurata anamnesi medica, poiché sono stati segnalati casi di CDAD verificatisi oltre due mesi dopo la somministrazione degli 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, integrazione di proteine, il trattamento antibiotico di *C. difficile* e la valutazione chirurgica.

Come con altri agenti antibatterici, potrebbero verificarsi superinfezioni con microorganismi 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 DEIXIM. Raramente questi risultati sono associati a sintomi. Nei casi sintomatici si raccomanda una gestione conservativa non chirurgica. Nei casi sintomatici l'interruzione del trattamento con DEIXIM deve essere a discrezione del medico.

DEIXIM 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 DEIXIM, a condizione che la funzionalità epatica sia normale. Solo in presenza di una gravissima insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 10 ml/min) la dose di mantenimento ogni 24 ore dovrà essere ridotta alla metà rispetto alla dose abituale.

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

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

In casi estremamente rari, in pazienti trattati con dosi elevate, l'ultrasonografia 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 DEIXIM, 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 DEIXIM 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 microorganismo 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 essere effettuate per determinare la sensibilità a ceftriaxone del microorganismo responsabile. La terapia con DEIXIM 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 DEIXIM 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 reazioni fatali con precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni nei prematuri e nei neonati a termine di età inferiore ad 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 precipitazione intravascolare 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 hanno un rischio aumentato di precipitazione di calcio-ceftriaxone rispetto ad altri gruppi di età. Nei pazienti di qualsiasi età DEIXIM 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 maggiore di 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 soluzione fisiologica salina, per evitare la precipitazione. Se l'uso di ceftriaxone è considerato necessario nei pazienti che necessitano di infusione continua, le soluzioni per TPN e ceftriaxone possono essere somministrati contemporaneamente, purché attraverso linee di infusioni diverse e in siti differenti. In alternativa è possibile interrompere l'infusione di soluzioni TPN per il periodo di infusione di ceftriaxone, osservando l'accorgimento di lavare le linee di infusione tra una somministrazione e l'altra (vedere i paragrafi 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2).

Nei pazienti trattati con DEIXIM 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 DEIXIM.

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

La sicurezza e l'efficacia di DEIXIM nei neonati negli infanti e nei bambini sono state stabilite per i dosaggi descritti al paragrafo *Posologia e modo di somministrazione*. Gli studi clinici hanno dimostrato che il ceftriaxone, come alcune altre cefalosporine, può rimuovere la bilirubina dall'albumina sierica.

DEIXIM non deve essere usato nei neonati (in particolare quelli prematuri) a rischio di sviluppare encefalopatia da bilirubina.

Durante il trattamento prolungato dovrebbe 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 DEIXIM con diuretici ad elevata attività (es. furosemide) a forti dosaggi non ha sinora evidenziato disturbi della funzionalità renale. Non c'è alcuna evidenza che DEIXIM aumenti la tossicità renale degli aminoglicosidi. L'ingestione di alcool successiva alla somministrazione di DEIXIM 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 DEIXIM non è modificata dal probenecid.

In uno studio *in vitro* con la combinazione di cloramfenicolo e ceftriaxone sono stati osservati effetti antagonisti.

E' stato dimostrato in condizioni sperimentali sinergismo d'azione tra DEIXIM 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. DEIXIM 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 la soluzione Ringer o la soluzione di Hartmann per ricostituire DEIXIM fiale o per diluire ulteriormente una fiala ricostituita per somministrazione e.v., poichè può formarsi precipitato. La precipitazione di calcio-ceftriaxone può verificarsi anche quando DEIXIM viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione e.v. DEIXIM 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, DEIXIM 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 di neonati proveniente dal cordone ombelicale, hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio aumentato di precipitazione calcio-ceftriaxone.

Sulla base delle segnalazioni pubblicate in letteratura ceftriaxone è incompatibile con amsacrina, vancomicina, fluconazolo e gli aminoglicosidi.

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

DEIXIM, 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 DEIXIM deve essere effettuata con il metodo 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 Gravidanza ed allattamento

Ceftriaxone 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, teratogenicità, né effetti negativi sulla fertilità maschile o femminile, sul parto o sullo sviluppo perinatale e post natale. Nei primati non è stata osservata embriotossicità o teratogenicità.

Basse concentrazioni di ceftriaxone sono escrete nel latte materno umano. Si deve pertanto procedere con cautela quando si somministra DEIXIM 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 DEIXIM 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 molli 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 segnalati casi di agranulocitosi ($< 500/\text{mm}^3$), la maggior parte dei quali dopo 10 giorni di trattamento e dopo dosi totale di 20 g o più.

Reazioni cutanee (circa 1%): esantema, dermatite allergica, prurito, orticaria, 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 collaterali rari

Cefalea, vertigini e capogiri, precipitazione sintomatica di Sali di calcio-ceftriaxone nella cistifelea, aumento degli enzimi epatici, glicosuria, ematuria, oliguria, aumento della creatinina sierica, micosi genitale, febbre, brividi 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 le linee di infusione diverse.

Raramente, sono state riportate reazioni avverse gravi, e in alcuni casi ad 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 ridotto volume plasmatico e alla più lunga emivita di ceftriaxone rispetto agli adulti (vedere sez. 4.3, 4.4 e 5.2).

Può svilupparsi superinfezione causata da microrganismi non sensibili al ceftriaxone (candida, funghi o altri microrganismi resistenti). Un raro effetto indesiderato causato dall'infezione di *Clostridium difficile* in corso di trattamento con DEIXIM 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, soprattutto nei bambini di età superiore a 3 anni e che erano trattati con dosi elevate giornaliere (per esempio ≥ 80 mg/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 ed anuria ed è reversibile con l'interruzione di DEIXIM.

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 per via endovenosa, che in alcuni studi è risultata superiore al 30%. L'incidenza sembra essere inferiore con l'infusione lenta (20-30 minuti). Questo effetto è in genere asintomatico, ma in rari casi, le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, come dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. Le precipitazioni sono generalmente reversibili dopo la sospensione di ceftriaxone.

Sono stati segnalati casi isolati di pancreatite.

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

Effetti indesiderati locali

In rari casi dopo la somministrazione e.v. si sono verificate reazioni flebitiche. 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

Nei pazienti trattati con DEIXIM il test di Coombs può raramente produrre falsi positivi. Come altri antibiotici, DEIXIM 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 DEIXIM deve essere effettuata con il metodo enzimatico.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi nausea, vomito e diarrea. Le concentrazioni di ceftriaxone 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 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 DEIXIM 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, poiché 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 mostrate nella seguente tabella:

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

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

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 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 riscostituita per somministrazione e.v., poiché può formarsi del precipitato. Ceftriaxone non deve essere miscelato 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: 18 mesi

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 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 sovratappo in materiale plastico. Il flacone è racchiuso in astuccio di cartone assieme al foglio illustrativo.

DEIXIM 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flacone di polvere + 1 fiala solvente da 2 ml

DEIXIM 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;

DEIXIM 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flacone di polvere + 1 fiala solvente da 10 ml

DEIXIM 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

Biomedica Foscoma Group S.p.A.

Via degli Uffici del Vicario, 49

00186 Roma – (Italia)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente - AIC n° 035917018

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

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente - AIC n° 035917020

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

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente - AIC n° 035917032

DEIXIM 2 g polvere per soluzione per infusione:

1 flacone di polvere - AIC n° 035917044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 14 Ottobre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10 Marzo 2012