

Foglio illustrativo

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 250 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 1 g/3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 2 g polvere per soluzione per infusione

Medicinale equivalente

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antibiotico; antibatterico betalattamico per uso sistemico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

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

CONTROINDICAZIONI

Ceftriaxone BIESSE PHARMA è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota agli antibiotici betalattamici. 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 il 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.

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):
 - con ittero o presenza di ipoalbuminemia o acidosi dato che queste sono condizioni nelle quali la bilirubina potrebbe essere alterata
 - se dovessero richiedere (o si pensa che possano richiedere) un trattamento e.v. con calcio o con infusioni che contengono calcio, a causa del rischio di precipitazione del

ceftriaxone con il calcio (vedere “Precauzioni per l’uso”, “Effetti indesiderati” e “Dose, modo e tempo di somministrazione”).

Quando lidocaina viene usata come diluente, prima di praticare l’iniezione intramuscolare di ceftriaxone devono essere escluse controindicazioni relative a lidocaina.

PRECAUZIONI PER L’USO

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

Ogni grammo di Ceftriaxone BIESSE PHARMA contiene 3,6x mmol 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA, è stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da una lieve diarrea a una colite fatale. Il trattamento con gli agenti antibatterici altera la normale flora del colon, provocando la crescita eccessiva di *C. difficile*.

C. difficile produce tossine A e B, che contribuiscono allo sviluppo di CDAD. I ceppi di *C. difficile* produttori di ipertossina provocano un aumento di morbilità e mortalità, 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. È necessaria un’accurata anamnesi medica, poiché sono stati riportati casi di CDAD verificatisi oltre due mesi dopo la somministrazione di agenti antibatterici.

Se la CDAD è sospettata o confermata, potrebbe essere necessario interrompere l’uso di antibiotici non direttamente in opposizione a *C. difficile*. A seconda delle indicazioni cliniche, devono essere istituiti una gestione adeguata dei liquidi e degli elettroliti, l’integrazione di proteine, il trattamento antibiotico di *C. difficile* e la valutazione chirurgica.

Come con altri agenti antibatterici, potrebbero verificarsi superinfezioni con microrganismi non-sensibili.

Nelle ecografie della cistifellea sono state individuate ombre che sono state scambiate per calcoli biliari, in genere in seguito alla somministrazione di dosi superiori a quelle standard raccomandate. Queste ombre sono tuttavia precipitati di calcio-ceftriaxone, che scompaiono al termine o con la sospensione della terapia con Ceftriaxone BIESSE PHARMA. 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA deve essere a discrezione del medico.

Sono stati descritti casi di reazioni fatali con precipitati di 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 precipitazione di calcio-ceftriaxone rispetto ad altri gruppi d’età.

Nei pazienti di qualsiasi età, Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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 ai 28 giorni, ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza, uno dopo l’altro, purchè 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 un simile rischio di precipitazione. Se l'uso di ceftriaxone è considerato necessario nei pazienti che necessitano un'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 i paragrafi "Controindicazioni", "Effetti indesiderati" e "Dose, modo e tempo di somministrazione").

Nei pazienti trattati con Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA.

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

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

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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.

Prima di iniziare la terapia con Ceftriaxone BIESSE PHARMA, 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'immaturità delle funzioni organiche, i prematuri non dovrebbero essere trattati con dosi di Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

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

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

Non utilizzare diluenti contenenti calcio, come la soluzione Ringer o la soluzione Hartmann, per ricostituire Ceftriaxone BIESSE PHARMA fiale o per diluire ulteriormente una fiala ricostituita per somministrazione e.v., poiché può formarsi del precipitato. La precipitazione di calcio-ceftriaxone può verificarsi anche quando Ceftriaxone BIESSE PHARMA viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione e.v.

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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, Ceftriaxone BIESSE PHARMA e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrate in sequenza, una dopo l'altro, purchè tra un'infusione e l'altra le linee vengono lavate a fondo con un liquido compatibile. Studi *in vitro* effettuati con plasma di adulti e plasma di neonati proveniente dal cordone ombelicale hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio aumentato di precipitazione di calcio-ceftriaxone.

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

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

Ceftriaxone BIESSE PHARMA, 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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).

AVVERTENZE SPECIALI

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

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

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

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

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

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

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

Basse concentrazioni di ceftriaxone vengono escrete nel latte materno umano.

Si deve pertanto procedere con cautela quando si somministra Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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.

EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E UTILIZZARE MACCHINARI

Poiché talvolta Ceftriaxone BIESSE PHARMA induce capogiri, la capacità di guidare veicoli e usare macchinari può essere compromessa.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Non devono essere utilizzati diluenti contenenti calcio (ad es. soluzione di Ringer o di Hartmann) per ricostituire le fiale di ceftriaxone o per diluire ulteriormente le fiale ricostituite per la somministrazione 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 (vedi "Controindicazioni", "Precauzioni per l'uso" ed "Effetti indesiderati").

Schema posologico generale

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

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

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

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

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

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

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

Profilassi delle infezioni chirurgiche

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

Posologia in particolari condizioni

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

Insufficienza epatica: posologia normale.

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

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

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Soluzione per uso intramuscolare

Per praticare l'iniezione intramuscolare, sciogliere Ceftriaxone BIESSE PHARMA i.m. con l'apposito solvente (soluzione di lidocaina 1%) che è di ml 2 per Ceftriaxone BIESSE PHARMA mg 250 e mg 500, e di ml 3,5 per Ceftriaxone BIESSE PHARMA g 1: iniettare profondamente la soluzione estemporanea così ottenuta nel gluteo, alternando i glutei nelle successive iniezioni.

La soluzione di lidocaina non deve essere somministrata endovena.

Soluzione per uso endovenoso

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

Soluzione per infusione

Per praticare la perfusione endovenosa sciogliere Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA non dovrebbero essere mescolate in soluzioni contenenti altri farmaci antimicrobici o con soluzioni diluenti diverse da quelle sopra elencate per possibile incompatibilità.

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.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Ceftriaxone BIESSE PHARMA avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI CEFTRIAZONE BIESSE PHARMA, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Ceftriaxone BIESSE PHARMA può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati sono generalmente lievi e di breve durata.

Effetti indesiderati sistemici

Disturbi gastrointestinali (circa il 2% dei casi): feci molli o diarrea, nausea, vomito, stomatite 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 totali 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 indesiderati rari: cefalea, vertigini e capogiri, precipitazione sintomatica di sali 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, per esempio broncospasmi.

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 ridotto volume plasmatico e alla più lunga emivita di ceftriaxone rispetto agli adulti (vedere i paragrafi "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali").

Può svilupparsi superinfezione causata da microrganismi non sensibili a ceftriaxone (candida, funghi o altri microrganismi resistenti). Un raro effetto indesiderato causato dall'infezione da *Clostridium difficile* in corso di trattamento con Ceftriaxone BIESSE PHARMA è la colite pseudomembranosa. Pertanto nei pazienti che presentano diarrea in seguito all'uso di un agente antibatterico è necessario considerare la possibilità di sviluppo di questa patologia.

Sono stati segnalati casi molto rari di precipitazione renale, in particolare nei bambini di età superiore a 3 anni e che erano stati trattati con elevate dosi giornaliere (per esempio ≥ 80 mg/kg/die) o con dosi totali superiori a 10 grammi e che presentavano altri 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA.

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 quali dolore, nausea e vomito. In questi casi si raccomanda il trattamento sintomatico. Le precipitazioni sono generalmente reversibili dopo la sospensione di ceftriaxone.

Sono state riportati casi isolati di pancreatite.

Sono stati segnalati disturbi della coagulazione come effetti indesiderati 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA il test di Coombs può raramente produrre risultati falsi positivi. Come altri antibiotici, Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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 Ceftriaxone BIESSE PHARMA deve essere effettuata in modo enzimatico.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

Per la soluzione ricostituita vedere "Modalità di somministrazione".

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 250 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Un flacone di polvere contiene:

principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H₂O 298,2 mg pari a ceftriaxone 250 mg;

una fiala solvente contiene: soluzione acquosa di lidocaina all'1%.

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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;

una fiala solvente contiene: soluzione acquosa di lidocaina all'1%.

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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;

una fiala solvente contiene: soluzione acquosa di lidocaina all'1%.

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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;

una fiala solvente contiene: acqua per preparazione iniettabile.

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 250 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flacone di polvere + 1 fiala solvente da 2 ml.

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

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 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.

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flacone di polvere + 1 fiala solvente da 10 ml.

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 2 g polvere per soluzione per infusione: 1 flacone di polvere.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIESSE PHARMA S.r.l. – Via Santa Sofia, 27 – Milano

PRODUTTORE

Tutte le confezioni:

Laboratorio Farmaceutico C.T. – Via Dante Alighieri, 71 – Sanremo (IM)

Oppure, in alternativa, per le confezioni:

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 1 g/3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare;

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso;

Ceftriaxone BIESSE PHARMA 2 g polvere per soluzione per infusione;

Mitim S.r.l. – Via Cacciamali, 34 – Brescia (BS)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: 24 marzo 2013