

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

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

Ceftriaxone Biesse 2 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ceftriaxone Biesse 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;

Ceftriaxone Biesse 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;

Ceftriaxone Biesse 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;

Ceftriaxone Biesse 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;

Ceftriaxone Biesse 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 paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Non devono essere utilizzati diluenti contenenti calcio (ad es. soluzione di Ringer o di Hartmann) per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente i flaconcini ricostituiti per la somministrazione e.v., dato che può formarsi un precipitato. La precipitazione del ceftriaxone con il calcio può anche avvenire quando il ceftriaxone è mescolato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione e.v.

Pertanto, il ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio non devono essere mescolate insieme o somministrate contemporaneamente (vedere sez. 4.3, 4.4 e 6.2).

Schema posologico generale

Adulti e bambini oltre 12 anni: la dose consigliata è di 1g di Ceftriaxone Biesse 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 Ceftriaxone Biesse 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 Ceftriaxone Biesse i.m. con l'apposito solvente (soluzione di lidocaina 1%) che è di ml 2 per Ceftriaxone Biesse 250 mg e 500 mg, e di 3,5 ml per Ceftriaxone Biesse 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 Ceftriaxone Biesse con l'apposito solvente (acqua per preparazioni iniettabili) che è di ml 10 ml per Ceftriaxone Biesse 1 g, e iniettare direttamente in vena nel tempo di 2-4 minuti.

Soluzione per infusione

Per praticare la perfusione endovenosa sciogliere Ceftriaxone Biesse 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%, soluzioni di NaCl 0,45% + glucosio 2,5%).

La perfusione avrà una durata di almeno 30 minuti.

Le soluzioni di Ceftriaxone Biesse 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

Ceftriaxone Biesse 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 ceftriaxone può spostare la bilirubina dai suoi siti di legame all'albumina plasmatica ed è possibile che in questi pazienti si sviluppi un'encefalopatia da bilirubina.

Trattamento con calcio, a causa del rischio di formazione di precipitazione di sali di calcio-ceftriaxone nei nati a termine (vedere sez. 4.4, 4.5 e 4.8).

Il ceftriaxone è inoltre controindicato nei:

- neonati prematuri fino ad una età corretta di 41 settimane (settimane di gestazione + settimane di vita);
- neonati a termine (fino a 28 giorni di età):
 - 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 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 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 Ceftriaxone Biesse 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, 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. 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 deve essere a discrezione del medico.

Ceftriaxone Biesse 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, 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).

Prima di iniziare la terapia con Ceftriaxone Biesse, 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 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 venire effettuate per determinare la sensibilità a ceftriaxone del microorganismo responsabile. La terapia con Ceftriaxone Biesse 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 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 nati 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 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 non deve essere miscelato o somministrato contemporaneamente con qualsiasi soluzione endovenosa contenente calcio, anche attraverso diverse linee di infusione o in differenti siti di infusione.

Tuttavia, nei pazienti di età superiore a 28 giorni, ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza, uno dopo l'altro, purché vengano utilizzate linee di infusione in siti diversi oppure se, tra un'infusione e l'altra, le linee di infusione vengono sostituite o lavate a fondo con una soluzione fisiologica salina, per evitare precipitazioni. Nei pazienti che richiedono l'infusione continua con soluzioni per TPN contenenti calcio, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'uso di trattamenti antibatterici alternativi, che non comportano un simile rischio di precipitazione. Se l'uso di ceftriaxone è considerato necessario nei pazienti che necessitano di alimentazione continua, la soluzioni per TPN e ceftriaxone possono essere somministrati contemporaneamente, purché 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 sez. 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2).

Nei pazienti trattati con Ceftriaxone Biesse 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.

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 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 ceftriaxone, come alcune altre cefalosporine, può rimuovere la bilirubina dall'albumina sierica.

Ceftriaxone Biesse 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 somistrate solo per iniezione intramuscolare.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La contemporanea somministrazione di alte dosi di Ceftriaxone Biesse 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 aumenti la tossicità renale degli aminoglicosidi. L'ingestione di alcool successiva alla somministrazione di Ceftriaxone Biesse 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 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 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 non deve essere aggiunto a soluzioni che contengono calcio, quali le soluzioni Hartmann e Ringer (vedere sez. 4.3, 4.4 e 4.8).

Non utilizzare diluenti contenenti calcio, come la soluzione Ringer o la soluzione Hartmann, per ricostituire Ceftriaxone Biesse 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 viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione e.v.

Ceftriaxone Biesse 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 e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrate in sequenza, una dopo l'altro, purché tra un'infusione e l'altra le linee vengono lavate a fondo con un liquido compatibile. Studi *in vitro* effettuati con plasma di 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 ampicillina, vancomicina, fluconazolo e gli aminoglicosidi.

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

Ceftriaxone Biesse, 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 deve essere effettuata in modo enzimatico.

Ceftriaxone può compromettere l'efficacia dei contraccettivi ormonali orali. Durante il trattamento e nel mese successivo al trattamento è pertanto consigliabile adottare misure contraccettive supplementari (non ormonali).

4.6 Gravidanza e 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 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 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 Ceftriaxone Biesse induce capogiri, la capacità di guidare veicoli e usare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono generalmente lievi e di breve durata.

Effetti indesiderati sistemici

Disturbi gastrointestinali (circa il 2% dei casi): feci molli o diarrea, nausea, vomito, stomatite e glossite, raramente inspessimento della bile.

Alterazioni ematologiche (circa 2%): eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia emolitica, trombocitopenia. Frequenza non nota: sono stati segnalati casi di agranulocitosi (<500/mm³), la maggior parte dei quali dopo 10 giorni di trattamento e dopo dosi totali di 20 g o più.

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

Altri effetti indesiderati rari: cefalea, vertigini e capogiri, precipitazione sintomatica di sale di calcio-ceftriaxone nella cistifellea, aumento degli enzimi epatici, glicosuria, ematuria, oliguria, aumento 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 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 sez. 4.3, 4.4 e 5.2).

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 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 elevati fattori di rischio (per esempio restrizioni di liquidi, relegazione a letto, ecc.). Il rischio di formazione di precipitati aumenta nei pazienti disidratati o immobilizzati. Questo evento può essere sintomatico o asintomatico, può provocare insufficienza renale e anuria ed è reversibile con l'interruzione di Ceftriaxone Biesse.

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 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 il test di Coombs può raramente produrre risultati falsi positivi. Come altri antibiotici, Ceftriaxone Biesse 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 deve essere effettuata in modo 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 Ceftriaxone Biesse 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 mostrati nella Tabella 1.

Tabella 1

Tessuto	Dose di Ceftriaxone	Tempo di prelievo dopo la somministrazione (h) e concentrazioni tissutali medie in µg/ml, mg/l o µg/g			
Liquor	50-100 mg/kg e.v.	4h	12h	24h	
		18,3	8,5	2,8	
Orecchio medio	1g i.m.	3-4h	6h	12h	24h
		5,6	4,2	3,3	0,7
	50 mg/kg liquido	1,5h	5,4h	15,6h	24h
	i.m. (bambini)	5,6	12,7	33,3	35,0

Mucosa nasale	1g i.m.		3-4h 19,7	6h 15,3	12h 8,0	24h 3,6
Tonsilla	1g i.m.		3-4h 9,2	6h 6,3	12h 3,8	24h 3,3
Cuore	2g e.v.	miocardio	1-4h 34,3	5-12h 10,8	13-16h 4,4	17-24h 6,8
		pericardio	21,4	13,6	2,2	5,0
Polmone	1g i.m.		3-3,5h 11,6	4,5-5h 8,1	12h 6,6	24h 2,1
			2h 1,65	6h 1	12h 0,51	24h 0,18
Secreto bronchiale	1g i.m.	1° giorno	2	1,5	0,80	0,35
		7° giorno				
Liquido pleurico	1g e.v.		1h 1,76	4h 7,88	8h 7,15	24h 5,84
			2h 20	4h 22	12h 26	24h 12
Liquido ascitico	1 g e.v.		2h 98,7	4h 53	12h 40	24h 14
Liquido sinoviale	1g e.v.		2h 35,8	4h 36,2	12h 8,3	24h
		in toto				
		spongioso	19,3	16,9	11,2	5,6
		compatto	6,5	3,1	3,3	2,2
liquido periprotetico					66,1	26,7
Muscolo scheletrico	2g e.v.		1-4h 21,7	5-12h 5,2	13-16h 3,8	17-24h 2,9
			1-4h 39	5-12h 7,5	13-16h 3,9	17-24h 7,6
Tessuto adiposo	2g e.v.		1h 78,8		12h 38,5	24h 12,3
		corticale	91		42	10,8
Rene	2g e.v.	midollare				
			0-2h 855,5	4-8h 508,3	8-12h 356,9	12-24h 151,5
Urina	1g e.v.		486,9	743,1	419,9	202,1
	1g i.m.					
Prostata	2g e.v.		1h 28,6	4-5h 45,9	16h 12,2	24h 6,9
			1h 39,7	4h 14,7	12h	24h 0,9
Apparato genitale femminile	1g i.m.	vagina				
		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 particolari 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 degli adulti. Nei neonati di età inferiore a 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 fiale 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 ricostituita per la somministrazione e.v., poiché può formarsi del precipitato. Ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni contenenti calcio (vedere sez. 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

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

Ceftriaxone Biesse 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 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 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 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 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

Biesse Pharma S.r.l. – Via Santa Sofia,27 – 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ceftriaxone Biesse 250 mg/ 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare:

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente - AIC n. 035939014

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

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente - AIC n. 035939026

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

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente - AIC n. 035939038

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

1 flacone di polvere + 1 fiala solvente - AIC n. 035939040

Ceftriaxone Biesse 2 g polvere per soluzione per infusione:

1 flacone di polvere - AIC n. 035939053

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

14 ottobre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

24 marzo 2013

Agenzia Italiana del Farmaco