

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene:  
500mg di ceftriaxone come ceftriaxone sodico.  
45,84 mg di sodio.

Una fiala solvente contiene:  
20 mg di lidocaina cloridrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

SIRTAP può essere impiegato:

Nel trattamento di esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva negli adulti.

Nel trattamento di Borreliosi di Lyme disseminata (precoce (stadio II) e tardiva (stadio III)) negli adulti e nei bambini inclusi i neonati da 15 giorni di vita.

Nella profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico.

Nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre in cui si sospetta la presenza di un'infezione batterica.

Nel trattamento di pazienti affetti da batteriemia che si manifesta in associazione a, o presumibilmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopra menzionate.

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

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

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

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

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

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico  
2 g in singola somministrazione preoperatoria.

#### Gonorea

500 mg somministrati come dose singola intramuscolare.

#### Sifilide

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

Borreliosi di Lyme disseminata (precoce [stadio II] e tardiva [stadio III])  
 2 g una volta al giorno per 14-21 giorni. La durata raccomandata del trattamento è variabile e occorre fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

### Popolazione pediatrica

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

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

La dose massima di lidocaina nei bambini per singola dose somministrata non deve superare i 5 mg/kg di peso corporeo. Nei bambini obesi la dose massima deve essere calcolata considerando il peso corporeo ideale in base al sesso ed all'età.

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico  
 50-80 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

#### Sifilide

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

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

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

#### *Neonati da 0 a 14 giorni di vita*

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

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

#### Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico

20-50 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

#### Sifilide

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

#### Durata della terapia

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

#### Pazienti anziani

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

### Pazienti con alterazione della funzionalità epatica

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

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

### Pazienti con alterazione della funzionalità renale

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

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

### Pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica e renale

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

### Modo di somministrazione

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

Poiché si utilizza la lidocaina come solvente, la soluzione risultante non deve in alcun caso essere somministrata per via endovenosa (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione accidentale endovenosa deve essere prevenuta previa aspirazione mediante siringa prima dell'iniezione.

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

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

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

## **4.3 Controindicazioni**

### Ceftriaxone

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

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

Ceftriaxone è controindicato in caso di:

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

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

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

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

### Lidocaina

- Prima di somministrare un'iniezione intramuscolare di ceftriaxone con una soluzione di lidocaina come solvente, si deve escludere la presenza di controindicazioni alla lidocaina (vedere paragrafo 4.4).
- Ipersensibilità nota alla lidocaina o ad altri anestetici amidici
- Blocco atrioventricolare completo
- Ipovolemia

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

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Ceftriaxone

#### Reazioni di ipersensibilità

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

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

#### Interazione con altri prodotti contenenti calcio

Sono stati descritti casi di reazioni fatali con precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni in neonati prematuri e in nati a termine di meno di un mese di vita. Almeno uno di loro aveva ricevuto ceftriaxone e calcio in momenti diversi e mediante linee endovenose diverse. Nei dati scientifici disponibili non vi sono segnalazioni di precipitati endovascolari confermati in pazienti, che non fossero neonati, trattati con ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio o qualsiasi altro prodotto contenente calcio. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio maggiore di precipitazione di calcio-ceftriaxone rispetto ad altri gruppi di età.

In pazienti di qualsiasi età ceftriaxone non deve essere miscelato, né somministrato in concomitanza, con soluzioni endovenose contenenti calcio, nemmeno mediante linee di infusione diverse o in siti di infusione diversi. Tuttavia, in pazienti di più di 28 giorni di vita, ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati sequenzialmente uno dopo l'altro a condizione che si utilizzino linee di infusione in punti diversi o che le linee di infusione siano sostituite o lavate bene con una soluzione salina

fisiologica tra le due infusioni per evitare la formazione di precipitati. Nei pazienti che necessitano di un'infusione continua con soluzioni per la nutrizione parenterale totale (TPN) contenenti calcio, gli operatori sanitari possono valutare l'utilizzo di trattamenti antibatterici alternativi che non comportino un simile rischio di precipitazione. Se l'uso di ceftriaxone è ritenuto necessario in pazienti che necessitano di una nutrizione continua, le soluzioni TPN e ceftriaxone possono essere somministrati simultaneamente, ma mediante linee di infusione diverse e in siti di infusione diversi. In alternativa, è possibile interrompere l'infusione della soluzione TPN per il periodo necessario all'infusione di ceftriaxone, lavando le linee di infusione tra la somministrazione di una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2).

#### Popolazione pediatrica

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

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

#### Anemia emolitica immuno-mediata

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

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

#### Trattamento a lungo termine

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

#### Colite/Crescita eccessiva dei microorganismi non sensibili

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso ceftriaxone, sono state riferite colite associata ad agenti antibatterici e colite pseudomembranosa; la gravità di tali affezioni può variare da lieve a potenzialmente letale. È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8). Si devono valutare l'interruzione della terapia con ceftriaxone e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Come con altri agenti antibatterici, possono verificarsi superinfezioni causate da microorganismi non sensibili.

#### Grave insufficienza renale ed epatica

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

#### Interferenze con le analisi sierologiche

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

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

La presenza di ceftriaxone può falsamente sottostimare i valori glicemici rilevati con alcuni sistemi di monitoraggio della glicemia. Si prega di fare riferimento alle istruzioni per l'uso per ogni sistema. Se necessario devono essere utilizzati metodi di analisi alternativi.

#### Spettro antibatterico

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

#### Litiasi biliare

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

#### Stasi biliare

In pazienti trattati con SIRTAP, sono stati riferiti casi di pancreatite, forse dovuta all'eziologia dell'ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio per stasi biliare e fango biliare, per es. precedente terapia maggiore, patologia grave e nutrizione parenterale totale. Non può essere escluso un ruolo di SIRTAP quale agente o cofattore scatenante della precipitazione biliare.

#### Litiasi renale

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

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

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

#### Encefalopatia

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



## Lidocaina

La lidocaina (contenuta nel solvente dell'iniezione intramuscolare) deve essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave, epilessia, compromissione della conduzione cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, bradicardia o depressione respiratoria. La lidocaina deve essere usata con cautela anche in presenza di agenti che interagiscono notoriamente con la lidocaina aumentandone la disponibilità o gli effetti additivi, per es. fenitoina, o prolungandone l'eliminazione, per es. insufficienza epatica o renale che potrebbe determinare l'accumulo di metaboliti della lidocaina.

La somministrazione di lidocaina per via intramuscolare potrebbe incrementare le concentrazioni di creatininfosfoschinasi, che possono interferire con la diagnosi di infarto acuto del miocardio. Essendosi rivelata porfirinogenica negli animali, la lidocaina deve essere evitata nei soggetti che soffrono di porfiria.

Nei neonati, la concentrazione sierica ottimale di lidocaina necessaria per evitare tossicità, come convulsioni e aritmie cardiache, in questa fascia d'età non è nota.

### Sodio

Questo medicinale contiene 45,84 mg di sodio per flaconcino da 500 mg, equivalente a 2,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

### *Ceftriaxone*

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

La somministrazione concomitante di anticoagulanti orali può aumentare l'effetto anticoagulante degli inibitori della vitamina-K e il rischio di sanguinamento. Si raccomanda di monitorare frequentemente l'International Normalised Ratio (INR) e di aggiustare la posologia del farmaco inibitore della vitamina-K sia durante che dopo il trattamento con ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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

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

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

Analogamente, i metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine possono dare risultati falsi positivi. Per questa ragione, la determinazione del livello di glucosio nell'urina durante la terapia con ceftriaxone deve essere eseguita con metodica enzimatica.

Non è stata osservata una compromissione della funzionalità renale dopo la somministrazione concomitante di dosi elevate di ceftriaxone e potenti diuretici (quali la furosemide).

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

### *Lidocaina*

Interazioni farmacocinetiche: la lidocaina è un substrato degli enzimi di CYP450, CYP1A2 e CYP3A4. Il metabolismo della lidocaina può essere pertanto inibito dalla somministrazione concomitante di inibitori di CYP (per es. claritromicina, eritromicina, cimetidina) e potenziato dalla somministrazione concomitante di induttori enzimatici (per es. barbiturici, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina).

Interazioni farmacodinamiche: gli effetti tossici sistemici potrebbero essere additivi durante l'uso concomitante di principi attivi strutturalmente analoghi agli anestetici amidici locali (per es. farmaci antiaritmici come mexiletina o tocainide). L'iniezione i.m. di SIRTAP (con un solvente contenente lidocaina) deve essere pertanto somministrata con particolare cautela ai pazienti sottoposti a trattamento con questi medicinali. Gli effetti dei miorilassanti possono essere potenziati dalla lidocaina. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali somministrati in concomitanza.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Ceftriaxone*

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

## Fertilità

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

## *Lidocaina*

### Gravidanza

Benché dagli studi sugli animali non sia emersa alcuna evidenza di danni al feto, la lidocaina non deve essere somministrata durante i primi mesi di gravidanza, a meno che non si ritenga che i benefici superino i relativi rischi.

### Allattamento

Nel latte materno vengono secrete piccole quantità di lidocaina. Durante l'utilizzo di lidocaina nelle madri che allattano al seno occorre tenere presente la possibilità, per quanto rara, che si sviluppi una reazione allergica nel lattante.

## Fertilità

Non esistono dati disponibili sulla fertilità associata all'uso di lidocaina.

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### *Ceftriaxone*

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

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

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

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

<b>Classificazio ne per sistemi organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota<sup>a</sup></b>
Infezioni ed infestazioni		Infezione fungina ai genitali	Coliteseudomembra nosa <sup>b</sup>	Superinfezio ni <sup>b</sup>
Patologie del sistema emolinfopoieti co	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopen ia	Granulocitopen ia Anemia Coagulopatia		Anemia emolitica <sup>b</sup> Agranulocito si

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota<sup>a</sup></b>
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico Reazione anafilattica Reazione anafilattoide Ipersensibilità <sup>b</sup> Reazione di Jarisch-Herxheimer (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri	Encefalopatia	Convulsioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Broncospasmo	
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>b</sup> Feci molli	Nausea Vomito		Pancreatite <sup>b</sup> Stomatite Glossite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici			Formazione di precipitato nella colecisti <sup>b</sup> Ittero nucleare Epatite <sup>c</sup> Epatite colestatica <sup>b,c</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota<sup>a</sup></b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Prurito	Orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necrolisi epidermica tossica <sup>b</sup> Eritema multiforme Pustolosi esantematica acuta generalizzata Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie			Ematuria Glicosuria	Oliguria Formazione di precipitato nei reni (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Flebite Dolore nel sito di iniezione Piressia	Edema Brividi	
Esami diagnostici		Aumento della creatininemia		Risultati falsi positivi al test di Coombs <sup>b</sup> Risultati falsi positivi al test della galattosemia <sup>b</sup>  Risultati falsi positivi nei metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio <sup>b</sup>

- a Sulla base delle segnalazioni post-commercializzazione. Poiché tali reazioni sono riferite volontariamente da una popolazione di entità incerta, non è possibile stimarne in modo affidabile la frequenza, che viene pertanto definita "Non nota".
- b Vedere paragrafo 4.4.
- c Di solito reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone.

#### Infezioni ed infestazioni

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

#### Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone

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

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

È stata osservata precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone nella colecisti, principalmente in pazienti trattati con dosi superiori alla dose standard raccomandata. Nei bambini, studi prospettici hanno dimostrato un'incidenza variabile di precipitazione con la somministrazione per via endovenosa; in alcuni studi l'incidenza è risultata superiore al 30%. Tale incidenza sembra essere inferiore somministrando le infusioni lentamente (20-30 minuti). Questo effetto è generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.4).

#### *Lidocaina*

I dati presentati di seguito illustrano gli effetti indesiderati osservati con l'utilizzo di lidocaina. Non esistono dati specifici sull'uso combinato di ceftriaxone e lidocaina.

Le reazioni avverse alla lidocaina sono generalmente dovute all'aumento delle concentrazioni plasmatiche a causa di iniezione intravascolare accidentale, dosaggio eccessivo o rapido assorbimento da parte di aree ricche di vasi, oppure potrebbero essere imputabili a ipersensibilità, idiosincrasia o ridotta tolleranza da parte del paziente. La tossicità sistemica interessa principalmente il sistema nervoso centrale e/o cardiovascolare.

<b><u>Classificazioni e per sistemi e organi</u></b>	<b><u>Comune</u></b>	<b><u>Non comune</u></b>	<b><u>Raro</u></b>	<b><u>Non nota</u></b>
<u>Disturbi del sistema</u>			<u>Reazioni di ipersensibilità</u>	

<u>immunitario</u>			( <u>reazioni allergiche o anafilattoidi e shock anafilattico</u> )	
<u>Disturbi psichiatrici</u>			-	<u>Nervosismo</u>
<u>Patologie del sistema nervoso</u>				<u>Capogiri o stordimento</u> <u>Tremore</u> <u>Parestesia nella regione circumorale</u> <u>Intorpidimento della lingua</u> <u>Sonnolenza</u> <u>Convulsioni</u> <u>Coma</u>
<u>Patologie dell'occhio</u>				<u>Visione offuscata</u> <u>Diplopia</u> <u>Amaurosi fugace</u>
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>				<u>Tinnito</u> <u>Iperacusia</u>
<u>Patologie cardiache</u>				<u>Bradicardia</u> <u>Depressione miocardica</u> <u>Aritmia cardiaca</u> <u>Arresto cardiaco</u>
<u>Patologie vascolari</u>				<u>Ipotensione</u> <u>Collasso circolatorio</u>
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>				<u>Dispnea</u> <u>Broncospasmo</u> <u>Depressione respiratoria</u>
<u>Patologie gastrointestinali</u>				<u>Nausea</u> <u>Vomito</u>
<u>Patologie della cute e del tessuto</u>				<u>Rash</u> <u>Orticaria</u> <u>Edema (tra cui sottocutaneo angioedema,</u>

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Ceftriaxone*

#### Sintomi

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi i sintomi di nausea, vomito e diarrea.

#### Trattamento

Le concentrazioni di ceftriaxone non possono essere ridotte mediante emodialisi o dialisi peritoneale. Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico.

### *Lidocaina*

#### Sintomi

Il sovradosaggio con lidocaina può manifestarsi come eccitazione transitoria del sistema nervoso centrale con sintomi precoci: sbadigli, irrequietezza, capogiri, nausea, vomito, disartria, atassia, disturbi dell'udito e della vista. In caso di intossicazione moderata, possono manifestarsi contrazione muscolare e convulsioni. A questi possono seguire perdita di coscienza, depressione respiratoria e coma. In caso di intossicazione severa, a causa della diminuzione della contrattilità del miocardio e della riduzione della velocità di trasmissione dell'impulso cardiaco, ipotensione e collasso cardiovascolare possono essere seguiti da blocco cardiaco completo ed arresto cardiaco.

#### Trattamento

Convulsioni, ipotensione e depressione respiratoria ed eventi cardiaci, devono essere trattati come necessario nella pratica clinica. L'ossigenazione ottimale continua ed il supporto della ventilazione e del circolo ematico sono di vitale importanza nel trattamento dell'acidosi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Resistenza

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



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

#### Valori soglia delle analisi di sensibilità

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

<b>Agente patogeno</b>	<b>Test di diluizione(MIC, mg/l)</b>	
	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobatteriacee</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppi A, B, C e G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 <sup>c</sup> .	> 2
Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
Non correlato alla specie	≤ 1 <sup>d</sup> .	> 2

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

#### Efficacia clinica verso patogeni specifici

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

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<p><u>Aerobi Gram-positivi:</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina)<sup>£</sup>            Stafilococchi coagulasi-negativi (sensibili alla meticillina)<sup>£</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppo A)  <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B)  <i>Streptococcus pneumoniae</i>            Streptococchi del gruppo <i>viridans</i></p> <p><u>Aerobi Gram-negativi:</u></p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Haemophilus para-influenzae</i></p>

*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhoea*  
*Neisseria meningitidis*  
*Proteus mirabilis*  
*Providencia* spp.  
*Treponema pallidum*

### **Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema**

#### Aerobi Gram-positivi:

*Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>

#### Aerobi Gram-negativi:

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*<sup>%</sup>  
*Klebsiella pneumoniae*<sup>%</sup>  
*Klebsiella oxytoca*<sup>%</sup>  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

#### Anaerobi:

*Bacteroides* spp.  
*Fusobacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Clostridium perfringens*

### **Organismi intrinsecamente resistenti**

#### Aerobi Gram-positivi:

*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*

#### Aerobi Gram-negativi:

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

#### Anaerobi:

*Clostridium difficile*

#### Altri:

*Chlamydia* spp.  
*Chlamydophila* spp.  
*Mycoplasma* spp.

*Legionella* spp.  
*Ureaplasma urealyticum*

- £ Tutti gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono resistenti a ceftriaxone.
- + grado di resistenza > 50% in almeno una regione
- % Ceppi produttori di ESBL sono sempre resistenti

### *Lidocaina*

La lidocaina (contenuta nel solvente per l'iniezione i.m.) è un anestetico locale amidico. Viene usata per finalità di blocco nervoso e di anestesia locale tramite il blocco uso-dipendente dei canali del sodio. È caratterizzata da una rapida insorgenza d'azione (circa 15 minuti a seguito dell'iniezione intramuscolare). Dopo l'iniezione intramuscolare, gli effetti si protraggono fino a 60-90 minuti.

Da uno studio clinico è emerso che un diluente a base di lidocaina all'1% attenua il dolore (riduzione > 6 volte in un punteggio di valutazione del dolore 15 minuti dopo l'iniezione,  $p < 0,01$ ) dopo la somministrazione intramuscolare di ceftriaxone.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I risultati farmacocinetici presentati di seguito si basano su studi a singolo agente nei quali ceftriaxone o lidocaina sono stati somministrati in monoterapia. La lidocaina non esercita alcun effetto sulla farmacocinetica di ceftriaxone dopo la somministrazione intramuscolare di ceftriaxone.

### *Ceftriaxone*

#### Assorbimento

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

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

#### Distribuzione

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

#### Penetrazione in tessuti particolari

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

#### Legame proteico

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Pazienti con alterazione della funzionalità epatica o renale

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

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

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

### Pazienti anziani

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

### Popolazione pediatrica

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

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

### Linearità/Non linearità

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

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

## *Lidocaina*

### Assorbimento

La lidocaina viene assorbita rapidamente. La velocità di assorbimento dipende dalla vascolarizzazione della sede di iniezione.

### Distribuzione

La lidocaina ha un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 91 l. Penetrazione in tessuti particolari. La lidocaina attraversa facilmente la placenta e l'equilibrio della concentrazione di farmaco libero viene raggiunto con rapidità. Il grado di legame con le proteine plasmatiche nel feto è inferiore rispetto a quello osservato nella madre, con conseguenti concentrazioni plasmatiche totali più basse nel feto.

Legame proteico. Il legame della lidocaina con le proteine plasmatiche dipende dalla concentrazione e si riduce parallelamente all'aumento della concentrazione. A concentrazioni comprese tra 1 e 5 µg/ml, il 60-80% della lidocaina è legato alle proteine. Il legame dipende anche dalla concentrazione plasmatica dell'alfa 1-glicoproteina acida. È stata dimostrata la capacità della lidocaina di attraversare la barriera emato-encefalica.

### Biotrasformazione

La lidocaina viene prevalentemente metabolizzata per via epatica. I principali metaboliti della lidocaina sono monoetilglicinexilidide, glicinexilidide, 2,6-dimetilanilina e 4-idrossi-2,6-dimetilanilina. Si ritiene che la N-dealchilazione della lidocaina in monoetilglicinexilidide venga mediata sia da CYP1A2 sia da CYP3A4. Il metabolita 2,6-dimetilanilina viene convertito in 4-idrossi-2,6-dimetilanilina da CYP2A6 e CYP2E1.

### Eliminazione

La clearance della lidocaina nel plasma dopo la somministrazione in bolo endovenoso è pari a 9-10 ml/min/kg.

L'emivita di eliminazione della lidocaina dopo l'iniezione in bolo endovenoso ammonta normalmente a 1,5-2 ore.

Il monoetilglicinexilidide ha un'emivita di circa 2,3 ore, mentre il glicinexilidide di circa 10 ore e può accumularsi dopo la somministrazione a lungo termine.

Solo il 3% della lidocaina viene escreto in forma immodificata per via renale. Circa il 73% della lidocaina compare nelle urine come metabolita 4-idrossi-2,6-dimetilanilina.

Pazienti con alterazione della funzionalità renale o epatica

Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica, dopo la somministrazione endovenosa, l'emivita della lidocaina ha registrato un aumento pari a circa 3 volte.

L'alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina [ClCr] 30-60 ml/min) non influisce sulla farmacocinetica della lidocaina, ma potrebbe incrementare l'accumulo del metabolita glicinexilidide dopo la somministrazione endovenosa. Tuttavia, con l'aumento dell'accumulo del metabolita glicinexilidide nei pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica (ClCr < 30 ml/min), la clearance della lidocaina appare indicativamente dimezzata, mentre l'emivita risulta all'incirca raddoppiata.

Nei pazienti in emodialisi trattati con una dose endovenosa di lidocaina, la farmacocinetica della lidocaina e il suo metabolita principale monoetilglicinexilidide non risultano significativamente alterati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Non sono stati condotti studi preclinici sull'associazione di ceftriaxone e lidocaina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Fiala solvente contiene: Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

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

Le soluzioni contenenti ceftriaxone non devono essere miscelate con altri agenti, né aggiunte ad altri agenti, eccetto quelli riportati al paragrafo 6.6. In particolare, i diluenti contenenti calcio (quali soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann) non devono essere utilizzati per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente un flaconcino ricostituito per la somministrazione endovenosa poiché può formarsi del precipitato. Ceftriaxone non deve essere miscelato né somministrato in concomitanza con soluzioni contenenti calcio, inclusa la nutrizione parenterale totale (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8).

Se è previsto il trattamento con una terapia di combinazione con un altro antibiotico e SIRTAP, la somministrazione non deve avvenire attraverso la stessa siringa o nella stessa soluzione per infusione.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

Scadenza della confezione integra correttamente conservata: 3 anni.

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.

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.

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

Questo medicinale non richiede alcuna special precauzione per la conservazione. Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 2 ml

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

Preparazione delle soluzioni iniettabili:

Si raccomanda di usare soluzioni appena preparate. Per le indicazioni sulla conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

SIRTAP non deve essere miscelato con altri farmaci nella stessa siringa, eccetto soluzione di lidocaina cloridrato all'1% (solo per iniezione intramuscolare).

Per l'iniezione intramuscolare si devono dissolvere 500 mg di SIRTAP in 2 ml della soluzione fornita, che contiene 10 mg di lidocaina cloridrato per ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Successivamente tale soluzione deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare profonda.

Vedere anche le informazioni al paragrafo 6.2.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l. - Via dei Castelli Romani, 22 - 00071 Pomezia (RM)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 2 ml

AIC n° 035815012

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

Prima autorizzazione: 14 Ottobre 2004

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene:  
1 g di ceftriaxone come ceftriaxone sodico.  
91,69 mg di sodio.

Una fiala solvente contiene:  
35 mg di lidocaina cloridrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

SIRTAP può essere impiegato:

Nel trattamento di esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva negli adulti.

Nel trattamento di Borreliosi di Lyme disseminata (precoce (stadio II) e tardiva (stadio III)) negli adulti e nei bambini inclusi i neonati da 15 giorni di vita.

Nella profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico.

Nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre in cui si sospetta la presenza di un'infezione batterica.

Nel trattamento di pazienti affetti da batteriemia che si manifesta in associazione a, o presumibilmente associata a, una qualsiasi delle infezioni sopra menzionate.

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

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



## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

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

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

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

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico  
2 g in singola somministrazione preoperatoria.

#### Gonorea

500 mg somministrati come dose singola intramuscolare.

#### Sifilide

Le dosi generalmente raccomandate sono 500 mg-1 g una volta al giorno, da aumentare a 2 g una volta al giorno per la neurosifilide, per 10-14 giorni. Le raccomandazioni sulla dose

in caso di sifilide, neurosifilide inclusa, si basano su dati limitati. Fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

La dose massima di lidocaina nei bambini per singola dose somministrata non deve superare i 5 mg/kg di peso corporeo. Nei bambini obesi la dose massima deve essere calcolata considerando il peso corporeo ideale in base al sesso ed all'età.

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico

50-80 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

#### Sifilide

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

Borreliosi di Lyme disseminata (precoce [stadio II] e tardiva [stadio III])  
 50-80 mg/kg una volta al giorno per 14-21 giorni. La durata raccomandata del trattamento è variabile e occorre fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

*Neonati da 0 a 14 giorni di vita*

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

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

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

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

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

**Otite media acuta**

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

**Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico**

20-50 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

**Sifilide**

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

**Durata della terapia**

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

**Pazienti anziani**

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

### Pazienti con alterazione della funzionalità epatica

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

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

### Pazienti con alterazione della funzionalità renale

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

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

### Pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica e renale

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

### Modo di somministrazione

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

Poiché si utilizza la lidocaina come solvente, la soluzione risultante non deve in alcun caso essere somministrata per via endovenosa (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione accidentale endovenosa deve essere prevenuta previa aspirazione mediante siringa prima dell'iniezione.

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

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

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

## **4.3 Controindicazioni**

### Ceftriaxone

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

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

Ceftriaxone è controindicato in caso di:

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

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

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

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

#### Lidocaina

- Prima di somministrare un'iniezione intramuscolare di ceftriaxone con una soluzione di lidocaina come solvente, si deve escludere la presenza di controindicazioni alla lidocaina (vedere paragrafo 4.4). Vedere le informazioni contenute nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto della lidocaina, in special modo le controindicazioni.
- Ipersensibilità nota alla lidocaina o ad altri anestetici amidici
- Blocco atrioventricolare completo
- Ipovolemia

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Ceftriaxone

##### Reazioni di ipersensibilità

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

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

##### Interazione con altri prodotti contenenti calcio

Sono stati descritti casi di reazioni fatali con precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni in neonati prematuri e in nati a termine di meno di un mese di vita. Almeno uno di loro aveva ricevuto ceftriaxone e calcio in momenti diversi e mediante linee endovenose diverse. Nei dati scientifici disponibili non vi sono segnalazioni di precipitati endovascolari confermati in pazienti, che non fossero neonati, trattati con ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio o qualsiasi altro prodotto contenente calcio. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio maggiore di precipitazione di calcio-ceftriaxone rispetto ad altri gruppi di età.

In pazienti di qualsiasi età ceftriaxone non deve essere miscelato, né somministrato in concomitanza, con soluzioni endovenose contenenti calcio, nemmeno mediante linee di infusione diverse o in siti di infusione diversi. Tuttavia, in pazienti di più di 28 giorni di vita, ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati sequenzialmente uno dopo l'altro a condizione che si utilizzino linee di infusione in punti diversi o che le

linee di infusione siano sostituite o lavate bene con una soluzione salina fisiologica tra le due infusioni per evitare la formazione di precipitati. Nei pazienti che necessitano di un'infusione continua con soluzioni per la nutrizione parenterale totale (TPN) contenenti calcio, gli operatori sanitari possono valutare l'utilizzo di trattamenti antibatterici alternativi che non comportino un simile rischio di precipitazione. Se l'uso di ceftriaxone è ritenuto necessario in pazienti che necessitano di una nutrizione continua, le soluzioni TPN e ceftriaxone possono essere somministrati simultaneamente, ma mediante linee di infusione diverse e in siti di infusione diversi. In alternativa, è possibile interrompere l'infusione della soluzione TPN per il periodo necessario all'infusione di ceftriaxone, lavando le linee di infusione tra la somministrazione di una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2).

#### Popolazione pediatrica

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

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

#### Anemia emolitica immuno-mediata

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

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

#### Trattamento a lungo termine

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

#### Colite/Crescita eccessiva dei microorganismi non sensibili

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso ceftriaxone, sono state riferite colite associate ad agenti antibatterici e colite pseudomembranosa; la gravità di tali affezioni può variare da lieve a potenzialmente letale. È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8). Si devono valutare l'interruzione della terapia con ceftriaxone e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Come con altri agenti antibatterici, possono verificarsi superinfezioni causate da microorganismi non sensibili.

#### Grave insufficienza renale ed epatica

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

#### Interferenze con le analisi sierologiche

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

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

La presenza di ceftriaxone può falsamente sottostimare i valori glicemici rilevati con alcuni sistemi di monitoraggio della glicemia. Si prega di fare riferimento alle istruzioni per l'uso per ogni sistema. Se necessario devono essere utilizzati metodi di analisi alternativi.

#### Spettro antibatterico

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

#### Litiasi biliare

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

#### Stasi biliare

In pazienti trattati con SIRTAP, sono stati riferiti casi di pancreatite, forse dovuta all'eziologia dell'ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio per stasi biliare e fango biliare, per es. precedente terapia maggiore, patologia grave e nutrizione parenterale totale. Non può essere escluso un ruolo di SIRTAP quale agente o cofattore scatenante della precipitazione biliare.

#### Litiasi renale

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

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

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

#### Encefalopatia

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

#### Lidocaina

La lidocaina (contenuta nel solvente dell'iniezione intramuscolare) deve essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave, epilessia, compromissione della conduzione cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, bradicardia o depressione respiratoria. La lidocaina deve essere usata con cautela anche in presenza di agenti che interagiscono notoriamente con la lidocaina aumentandone la disponibilità o gli effetti additivi, per es. fenitoina, o prolungandone l'eliminazione, per es. insufficienza epatica o renale che potrebbe determinare l'accumulo di metaboliti della lidocaina.

La somministrazione di lidocaina per via intramuscolare potrebbe incrementare le concentrazioni di creatinfosfoschinasi, che possono interferire con la diagnosi di infarto acuto del miocardio. Essendosi rivelata porfirinogenica negli animali, la lidocaina deve essere evitata nei soggetti che soffrono di porfiria.

Nei neonati, la concentrazione sierica ottimale di lidocaina necessaria per evitare tossicità, come convulsioni e aritmie cardiache, in questa fascia d'età non è nota.

#### Sodio

Questo medicinale contiene 91,69 mg di sodio per flaconcino da 1 g, equivalente al 4,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

#### *Ceftriaxone*

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

La somministrazione concomitante di anticoagulanti orali può aumentare l'effetto anticoagulante degli inibitori della vitamina-K e il rischio di sanguinamento. Si raccomanda di monitorare frequentemente l'International Normalised Ratio (INR) e di aggiustare la posologia del farmaco inibitore della vitamina-K sia durante che dopo il trattamento con ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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



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

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

Analogamente, i metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine possono dare risultati falsi positivi. Per questa ragione, la determinazione del livello di glucosio nell'urina durante la terapia con ceftriaxone deve essere eseguita con metodica enzimatica.

Non è stata osservata una compromissione della funzionalità renale dopo la somministrazione concomitante di dosi elevate di ceftriaxone e potenti diuretici (quali la furosemide).

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

### *Lidocaina*

Interazioni farmacocinetiche: la lidocaina è un substrato degli enzimi di CYP450, CYP1A2 e CYP3A4. Il metabolismo della lidocaina può essere pertanto inibito dalla somministrazione concomitante di inibitori di CYP (per es. claritromicina, eritromicina, cimetidina) e potenziato dalla somministrazione concomitante di induttori enzimatici (per es. barbiturici, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina).

Interazioni farmacodinamiche: gli effetti tossici sistemici potrebbero essere additivi durante l'uso concomitante di principi attivi strutturalmente analoghi agli anestetici amidici locali (per es. farmaci antiaritmici come mexiletina o tocainide). L'iniezione i.m. di SIRTAP (con un solvente contenente lidocaina) deve essere pertanto somministrata con particolare cautela ai pazienti sottoposti a trattamento con questi medicinali. Gli effetti dei miorilassanti possono essere potenziati dalla lidocaina. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali somministrati in concomitanza.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Ceftriaxone*

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

## Lidocaina

### Gravidanza

Benché dagli studi sugli animali non sia emersa alcuna evidenza di danni al feto, la lidocaina non deve essere somministrata durante i primi mesi di gravidanza, a meno che non si ritenga che i benefici superino i relativi rischi.

### Allattamento

Nel latte materno vengono secrete piccole quantità di lidocaina. Durante l'utilizzo di lidocaina nelle madri che allattano al seno occorre tenere presente la possibilità, per quanto rara, che si sviluppi una reazione allergica nel lattante.

### Fertilità

Non esistono dati disponibili sulla fertilità associata all'uso di lidocaina.

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

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

## **4.9 Effetti indesiderati**

### *Ceftriaxone*

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

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

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

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

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota<sup>a</sup></b>
Infezioni ed infestazioni		Infezione fungina ai genitali	Colite pseudomembranosa <sup>b</sup>	Superinfezioni <sup>b</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Coagulopatia		Anemia emolitica <sup>b</sup> Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico Reazione anafilattica Reazione anafilattoide Ipersensibilità <sup>b</sup> Reazione di Jarisch-Herxheimer (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri	Encefalopatia	Convulsioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Broncospasmo	
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>b</sup> Feci molli	Nausea Vomito		Pancreatite <sup>b</sup> Stomatite Glossite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici			Formazione di precipitato nella colecisti <sup>b</sup> Icttero nucleare Epatite <sup>c</sup> Epatite colestatica <sup>b,c</sup>

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota<sup>a</sup></b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Prurito	Orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necrolisi epidermica tossica <sup>b</sup> Eritema multiforme Pustolosi esantematica acuta generalizzata Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie			Ematuria Glicosuria	Oliguria Formazione di precipitato nei reni (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Flebite Dolore nel sito di iniezione Piressia	Edema Brividi	
Esami diagnostici		Aumento della creatininemia		Risultati falsi positivi al test di Coombs <sup>b</sup> Risultati falsi positivi al test della galattosemia <sup>b</sup> Risultati falsi positivi nei metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio <sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> Vedere paragrafo 4.4

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

### Infezioni ed infestazioni

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

### Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone

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

Sono stati segnalati casi di precipitazione di ceftriaxone nel tratto urinario principalmente in bambini trattati con alte dosi (es. > 80 mg/kg/giorno o dosi totali superiori a 10 grammi) e in pazienti con altri fattori di rischio (es. disidratazione, confinamento a letto). Questo evento può essere asintomatico o sintomatico, e può portare a ostruzione ureterale e insufficienza renale acuta post renale solitamente reversibili dopo interruzione del ceftriaxone (vedere paragrafo 4.4).

È stata osservata precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone nella colecisti, principalmente in pazienti trattati con dosi superiori alla dose standard raccomandata. Nei bambini, studi prospettici hanno dimostrato un'incidenza variabile di precipitazione con la somministrazione per via endovenosa; in alcuni studi l'incidenza è risultata superiore al 30%. Tale incidenza sembra essere inferiore somministrando le infusioni lentamente (20-30 minuti). Questo effetto è generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.4).

### *Lidocaina*

I dati presentati di seguito illustrano gli effetti indesiderati osservati con l'utilizzo di lidocaina. Non esistono dati specifici sull'uso combinato di ceftriaxone e lidocaina.

Le reazioni avverse alla lidocaina sono generalmente dovute all'aumento delle concentrazioni plasmatiche a causa di iniezione intravascolare accidentale, dosaggio eccessivo o rapido assorbimento da parte di aree ricche di vasi, oppure potrebbero essere imputabili a ipersensibilità, idiosincrasia o ridotta tolleranza da parte del paziente. La tossicità sistemica interessa principalmente il sistema nervoso centrale e/o cardiovascolare.

<b><u>Classificazioni e per sistemi e organi</u></b>	<b><u>Comune</u></b>	<b><u>Non comune</u></b>	<b><u>Raro</u></b>	<b><u>Non nota</u></b>
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			<u>Reazioni di ipersensibilità (reazioni allergiche o anafilattoidi e shock anafilattico)</u>	
<u>Disturbi</u>			-	<u>Nervosismo</u>

<u>psichiatrici</u>				
<u>Patologie del sistema nervoso</u>				<u>Capogiri o stordimento</u> <u>Tremore</u> <u>Parestesia nella regione circumorale</u> <u>Intorpidimento della lingua</u> <u>Sonnolenza</u> <u>Convulsioni</u> <u>Coma</u>
<u>Patologie dell'occhio</u>				<u>Visione offuscata</u> <u>Diplopia</u> <u>Amaurosi fugace</u>
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>				<u>Tinnito</u> <u>Iperacusia</u>
<u>Patologie cardiache</u>				<u>Bradicardia</u> <u>Depressione miocardica</u> <u>Aritmia cardiaca</u> <u>Arresto cardiaco</u>
<u>Patologie vascolari</u>				<u>Ipotensione</u> <u>Collasso circolatorio</u>
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>				<u>Dispnea</u> <u>Broncospasmo</u> <u>Depressione respiratoria</u>
<u>Patologie gastrointestinali</u>				<u>Nausea</u> <u>Vomito</u>
<u>Patologie della cute e del tessuto</u>				<u>Rash</u> <u>Orticaria</u> <u>Edema (tra cui angioedema, edema del viso)</u>

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

### *Ceftriaxone*

#### Sintomi

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi i sintomi di nausea, vomito e diarrea.

#### Trattamento

Le concentrazioni di ceftriaxone non possono essere ridotte mediante emodialisi o dialisi peritoneale. Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico.

### *Lidocaina*

#### Sintomi

Il sovradosaggio con lidocaina può manifestarsi come eccitazione transitoria del sistema nervoso centrale con sintomi precoci: sbadigli, irrequietezza, capogiri, nausea, vomito, disartria, atassia, disturbi dell'udito e della vista. In caso di intossicazione moderata, possono manifestarsi contrazione muscolare e convulsioni. A questi possono seguire perdita di coscienza, depressione respiratoria e coma. In caso di intossicazione severa, a causa della diminuzione della contrattilità del miocardio e della riduzione della velocità di trasmissione dell'impulso cardiaco, ipotensione e collasso cardiovascolare possono essere seguiti da blocco cardiaco completo ed arresto cardiaco.

#### Trattamento

Convulsioni, ipotensione e depressione respiratoria ed eventi cardiaci, devono essere trattati come necessario nella pratica clinica. L'ossigenazione ottimale continua ed il supporto della ventilazione e del circolo ematico sono di vitale importanza nel trattamento dell'acidosi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Resistenza

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

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

### Valori soglia delle analisi di sensibilità

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

<b>Agente patogeno</b>	<b>Test di diluizione(MIC, mg/l)</b>	
	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobatteriacee</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppi A, B, C e G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 <sup>c</sup> .	> 2
Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
Non correlato alla specie	≤ 1 <sup>d</sup> .	> 2

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

### Efficacia clinica verso patogeni specifici

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

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u>  <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina) <sup>£</sup> Stafilococchi coagulasi-negativi (sensibili alla meticillina) <sup>£</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppo A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u>  <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i>



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

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

+ grado di resistenza > 50% in almeno una regione

% Ceppi produttori di ESBL sono sempre resistenti

### *Lidocaina*

La lidocaina (contenuta nel solvente per l'iniezione i.m.) è un anestetico locale amidico. Viene usata per finalità di blocco nervoso e di anestesia locale tramite il blocco uso-dipendente dei canali del sodio. È caratterizzata da una rapida insorgenza d'azione (circa 15 minuti a seguito dell'iniezione intramuscolare). Dopo l'iniezione intramuscolare, gli effetti si protraggono fino a 60-90 minuti.

Da uno studio clinico è emerso che un diluente a base di lidocaina all'1% attenua il dolore (riduzione > 6 volte in un punteggio di valutazione del dolore 15 minuti dopo l'iniezione,  $p < 0,01$ ) dopo la somministrazione intramuscolare di Sirtap.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I risultati farmacocinetici presentati di seguito si basano su studi a singolo agente nei quali ceftriaxone o lidocaina sono stati somministrati in monoterapia. La lidocaina non esercita alcun effetto sulla farmacocinetica di ceftriaxone dopo la somministrazione intramuscolare di ceftriaxone.

### *Ceftriaxone*

#### Assorbimento

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

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

#### Distribuzione

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

#### Penetrazione in tessuti particolari

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

#### Legame proteico

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

#### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Pazienti con alterazione della funzionalità epatica o renale

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

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

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

### Pazienti anziani

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

### Popolazione pediatrica

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

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

### Linearità/Non linearità

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

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

### Lidocaina

### Assorbimento

La lidocaina viene assorbita rapidamente. La velocità di assorbimento dipende dalla vascolarizzazione della sede di iniezione.

### Distribuzione

La lidocaina ha un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 91 l. Penetrazione in tessuti particolari. La lidocaina attraversa facilmente la placenta e l'equilibrio della concentrazione di farmaco libero viene raggiunto con rapidità. Il grado di legame con le proteine plasmatiche nel feto è inferiore rispetto a quello osservato nella madre, con conseguenti concentrazioni plasmatiche totali più basse nel feto.

Legame proteico. Il legame della lidocaina con le proteine plasmatiche dipende dalla concentrazione e si riduce parallelamente all'aumento della concentrazione. A concentrazioni comprese tra 1 e 5 µg/ml, il 60-80% della lidocaina è legato alle proteine. Il legame dipende anche dalla concentrazione plasmatica dell'alfa 1-glicoproteina acida. È stata dimostrata la capacità della lidocaina di attraversare la barriera emato-encefalica.

### Biotrasformazione

La lidocaina viene prevalentemente metabolizzata per via epatica. I principali metaboliti della lidocaina sono monoetilglicinexilidide, glicinexilidide, 2,6-dimetilanilina e 4-idrossi-2,6-dimetilanilina. Si ritiene che la N-dealchilazione della lidocaina in monoetilglicinexilidide venga mediata sia da CYP1A2 sia da CYP3A4. Il metabolita 2,6-dimetilanilina viene convertito in 4-idrossi-2,6-dimetilanilina da CYP2A6 e CYP2E1.

### Eliminazione

La clearance della lidocaina nel plasma dopo la somministrazione in bolo endovenoso è pari a 9-10 ml/min/kg.

L'emivita di eliminazione della lidocaina dopo l'iniezione in bolo endovenoso ammonta normalmente a 1,5-2 ore.

Il monoetilglicinexilidide ha un'emivita di circa 2,3 ore, mentre il glicinexilidide di circa 10 ore e può accumularsi dopo la somministrazione a lungo termine.

Solo il 3% della lidocaina viene escreto in forma immodificata per via renale. Circa il 73% della lidocaina compare nelle urine come metabolita 4-idrossi-2,6-dimetilanilina.

Pazienti con alterazione della funzionalità renale o epatica

Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica, dopo la somministrazione endovenosa, l'emivita della lidocaina ha registrato un aumento pari a circa 3 volte.

L'alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina [ClCr] 30-60 ml/min) non influisce sulla farmacocinetica della lidocaina, ma potrebbe incrementare l'accumulo del metabolita glicinexilidide dopo la somministrazione endovenosa. Tuttavia, con l'aumento dell'accumulo del metabolita glicinexilidide nei pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica (ClCr < 30 ml/min), la clearance della lidocaina appare indicativamente dimezzata, mentre l'emivita risulta all'incirca raddoppiata.

Nei pazienti in emodialisi trattati con una dose endovenosa di lidocaina, la farmacocinetica della lidocaina e il suo metabolita principale monoetilglicinexilidide non risultano significativamente alterati.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Non sono stati condotti studi preclinici sull'associazione di ceftriaxone e lidocaina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Fiala solvente contiene: Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

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

Le soluzioni contenenti ceftriaxone non devono essere miscelate con altri agenti, né aggiunte ad altri agenti, eccetto quelli riportati al paragrafo 6.6. In particolare, i diluenti contenenti calcio (quali soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann) non devono essere utilizzati per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente un flaconcino ricostituito per la somministrazione endovenosa poiché può formarsi del precipitato. Ceftriaxone non deve essere miscelato né somministrato in concomitanza con soluzioni contenenti calcio, inclusa la nutrizione parenterale totale (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8).

Se è previsto il trattamento con una terapia di combinazione con un altro antibiotico e SIRTAP, la somministrazione non deve avvenire attraverso la stessa siringa o nella stessa soluzione per infusione.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

Scadenza della confezione integra correttamente conservata: 3 anni.

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.

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.

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

Questo medicinale non richiede alcuna special precauzione per la conservazione. Conservare nella confezione originale. Per le indicazioni sulla conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

### **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

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

1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 3,5 ml

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

Preparazione delle soluzioni iniettabili:

Si raccomanda di usare soluzioni appena preparate. Per le indicazioni sulla conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

SIRTAP non deve essere miscelato con altri farmaci nella stessa siringa, eccetto soluzione di lidocaina cloridrato all'1% (solo per iniezione intramuscolare).

Per l'iniezione intramuscolare, si deve dissolvere 1 g di SIRTAP in 3,5 ml della soluzione fornita, che contiene 10 mg di lidocaina cloridrato per ml di acqua per preparazioni iniettabili. Successivamente tale soluzione deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare profonda.

Vedere anche le informazioni al paragrafo 6.2.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l. - Via dei Castelli Romani, 22 - 00071 Pomezia (RM)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 3,5 ml AIC n° 035815024

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

Prima autorizzazione: 14 Ottobre 2004

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene:  
1 g di ceftriaxone come ceftriaxone sodico.  
91,69 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

*SIRTAP 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso*  
Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

*SIRTAP 1 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso*  
Polvere per soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

SIRTAP può essere impiegato:

Nel trattamento di esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva negli adulti.

Nel trattamento di Borreliosi di Lyme disseminata (precoce (stadio II) e tardiva (stadio III)) negli adulti e nei bambini inclusi i neonati da 15 giorni di vita.

Nella profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico.

Nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre in cui si sospetta la presenza di un'infezione batterica.

Nel trattamento di pazienti affetti da batteriemia che si manifesta in associazione a, o presumibilmente associata a, una qualsiasi delle infezioni sopra menzionate.

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

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

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

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

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

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico  
2 g in singola somministrazione preoperatoria.

#### Gonorea

500 mg somministrati come dose singola intramuscolare.

#### Sifilide

Le dosi generalmente raccomandate sono 500 mg-1 g una volta al giorno, da aumentare a 2 g una volta al giorno per la neurosifilide, per 10-14 giorni. Le raccomandazioni sulla dose



in caso di sifilide, neurosifilide inclusa, si basano su dati limitati. Fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

Borreliosi di Lyme disseminata (precoce [stadio II] e tardiva [stadio III])  
2 g una volta al giorno per 14-21 giorni. La durata raccomandata del trattamento è variabile e occorre fare riferimento alle linee guida nazionali o locali.

#### Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico  
50-80 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

#### Sifilide

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

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

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

### Neonati da 0 a 14 giorni di vita

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

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

#### Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico

20-50 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

#### Sifilide

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

#### Durata della terapia

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

#### Pazienti anziani

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

#### Pazienti con alterazione della funzionalità epatica

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

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

#### Pazienti con alterazione della funzionalità renale

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

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

#### Pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica e renale

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

#### Modo di somministrazione

SIRTAP può essere somministrato mediante infusione endovenosa della durata di almeno 30 minuti (via di somministrazione preferenziale) o mediante iniezione endovenosa lenta della durata di 5 minuti. L'iniezione endovena intermittente deve essere effettuata nell'arco di 5 minuti preferibilmente nelle grandi vene. Dosi endovena di 50 mg/kg o più nei bambini fino a 12 anni devono essere somministrate mediante infusione. Nei neonati, per ridurre il potenziale rischio di encefalopatia da bilirubina, le dosi endovena si devono somministrare nell'arco di 60 minuti (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Le iniezioni intramuscolari devono essere effettuate quando non risulti possibile praticare la via endovenosa o nel caso in cui questa fosse la meno appropriata per il paziente. Per somministrazioni a dosi superiori a 2 g deve essere utilizzata la via di somministrazione endovenosa.

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

I diluenti contenenti calcio (quali soluzione di Ringer o di Hartmann) non devono essere utilizzati per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente un flaconcino ricostituito per la somministrazione endovenosa poiché può formarsi del precipitato. La precipitazione di calcio-ceftriaxone può verificarsi anche quando ceftriaxone viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa. Pertanto, ceftriaxone non deve essere miscelato, né somministrato in concomitanza, con soluzioni contenenti calcio (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 6.2).

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

Ceftriaxone è controindicato in caso di:

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

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

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

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

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

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Reazioni di ipersensibilità

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

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

##### Interazione con altri prodotti contenenti calcio

Sono stati descritti casi di reazioni fatali con precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni in neonati prematuri e in nati a termine di meno di un mese di vita. Almeno uno di loro aveva ricevuto ceftriaxone e calcio in momenti diversi e mediante linee endovenose diverse. Nei dati scientifici disponibili non vi sono segnalazioni di precipitati endovascolari confermati in pazienti, che non fossero neonati, trattati con ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio o qualsiasi altro prodotto contenente calcio. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio maggiore di precipitazione di calcio-ceftriaxone rispetto ad altri gruppi di età.

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

lavando le linee di infusione tra la somministrazione di una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2).

#### Popolazione pediatrica

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

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

#### Anemia emolitica immuno-mediata

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

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

#### Trattamento a lungo termine

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

#### Colite/Crescita eccessiva dei microorganismi non sensibili

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso ceftriaxone, sono state riferite colite associate ad agenti antibatterici e colite pseudomembranosa; la gravità di tali affezioni può variare da lieve a potenzialmente letale. È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8). Si devono valutare l'interruzione della terapia con ceftriaxone e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Come con altri agenti antibatterici, possono verificarsi superinfezioni causate da microorganismi non sensibili.

#### Grave insufficienza renale ed epatica

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

#### Interferenze con le analisi sierologiche

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

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

La presenza di ceftriaxone può falsamente sottostimare i valori glicemici rilevati con alcuni sistemi di monitoraggio della glicemia. Si prega di fare riferimento alle istruzioni per l'uso per ogni sistema. Se necessario devono essere utilizzati metodi di analisi alternativi.

#### Spettro antibatterico

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

#### Uso della lidocaina

Se si utilizza la lidocaina come solvente, le soluzioni di ceftriaxone devono essere somministrate esclusivamente mediante iniezione intramuscolare.

Prima dell'uso devono essere prese in considerazione le controindicazioni alla lidocaina, le precauzioni e altre informazioni rilevanti illustrate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto della lidocaina (vedere paragrafo 4.3).

La soluzione di lidocaina non deve mai essere somministrata per via endovenosa.

#### Litiasi biliare

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

#### Stasi biliare

In pazienti trattati con SIRTAP, sono stati riferiti casi di pancreatite, forse dovuta all'eziologia dell'ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio per stasi biliare e fango biliare, per es. precedente terapia maggiore, patologia grave e nutrizione parenterale totale. Non può essere escluso un ruolo di SIRTAP quale agente o cofattore scatenante della precipitazione biliare.

#### Litiasi renale

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

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

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

#### Encefalopatia

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

#### Sodio

Questo medicinale contiene 91,69 mg di sodio per flaconcino da 1 g, equivalente al 4,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

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

La somministrazione concomitante di anticoagulanti orali può aumentare l'effetto anticoagulante degli inibitori della vitamina-K e il rischio di sanguinamento. Si raccomanda di monitorare frequentemente l'International Normalised Ratio (INR) e di aggiustare la posologia del farmaco inibitore della vitamina-K sia durante che dopo il trattamento con ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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

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

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

Analogamente, i metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine possono dare risultati falsi positivi. Per questa ragione, la determinazione del livello di glucosio nell'urina durante la terapia con ceftriaxone deve essere eseguita con metodica enzimatica.

Non è stata osservata una compromissione della funzionalità renale dopo la somministrazione concomitante di dosi elevate di ceftriaxone e potenti diuretici (quali la furosemide).

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

#### **4.10 Effetti indesiderati**

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

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

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

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



<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota<sup>a</sup></b>
Infezioni ed infestazioni		Infezione fungina ai genitali	Colite pseudomembranosa <sup>b</sup>	Superinfezioni <sup>b</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Coagulopatia		Anemia emolitica <sup>b</sup> Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico Reazione anafilattica Reazione anafilattoide Ipersensibilità <sup>b</sup> Reazione di Jarisch-Herxheimer (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri	Encefalopatia	Convulsioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Broncospasmo	
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>b</sup> Feci molli	Nausea Vomito		Pancreatite <sup>b</sup> Stomatite Glossite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici			Formazione di precipitato nella colecisti <sup>b</sup> Ittero nucleare Epatite <sup>c</sup> Epatite colestatica <sup>b,c</sup>

Classificazione e per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota <sup>a</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Prurito	Orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necrolisi epidermica tossica <sup>b</sup> Eritema multiforme Pustolosi esantematica acuta generalizzata Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie			Ematuria Glicosuria	Oliguria Formazione di precipitato nei reni (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Flebite Dolore nel sito di iniezione Piressia	Edema Brividi	
Esami diagnostici		Aumento della creatininemia		Risultati falsi positivi al test di Coombs <sup>b</sup> Risultati falsi positivi al test della galattosemia <sup>b</sup> Risultati falsi positivi nei metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio <sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> Vedere paragrafo 4.4

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

#### Infezioni ed infestazioni

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

#### Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone

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

Sono stati segnalati casi di precipitazione di ceftriaxone nel tratto urinario principalmente in bambini trattati con alte dosi giornaliere (es.  $\geq 80$  mg/kg/giorno o dosi totali superiori a 10 grammi) e in pazienti con altri fattori di rischio (es. disidratazione, confinamento a letto). Questo evento può essere asintomatico o sintomatico, e può portare a ostruzione ureterale e insufficienza renale acuta post renale solitamente reversibili dopo interruzione del ceftriaxone (vedere paragrafo 4.4).

È stata osservata precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone nella colecisti, principalmente in pazienti trattati con dosi superiori alla dose standard raccomandata. Nei bambini, studi prospettici hanno dimostrato un'incidenza variabile di precipitazione con la somministrazione per via endovenosa; in alcuni studi l'incidenza è risultata superiore al 30%. Tale incidenza sembra essere inferiore somministrando le infusioni lentamente (20-30 minuti). Questo effetto è generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Resistenza

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

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

- pompe di efflusso batteriche.

#### Valori soglia delle analisi di sensibilità

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

Agente patogeno	Test di diluizione(MIC, mg/l)	
	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriacee</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppi A, B, C e G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 <sup>c</sup> .	> 2
Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
Non correlato alla specie	≤ 1 <sup>d</sup> .	> 2

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

#### Efficacia clinica verso patogeni specifici

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

Specie comunemente sensibili
<p><u>Aerobi Gram-positivi:</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina)<sup>£</sup>            Stafilococchi coagulasi-negativi (sensibili alla meticillina)<sup>£</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppo A)  <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B)  <i>Streptococcus pneumoniae</i>            Streptococchi del gruppo <i>viridans</i></p> <p><u>Aerobi Gram-negativi:</u></p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Haemophilus para-influenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Neisseria gonorrhoea</i>  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Providencia</i> spp.</p>

*Treponema pallidum*

### **Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema**

#### Aerobi Gram-positivi:

*Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>

#### Aerobi Gram-negativi:

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*<sup>%</sup>  
*Klebsiella pneumoniae*<sup>%</sup>  
*Klebsiella oxytoca*<sup>%</sup>  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

#### Anaerobi:

*Bacteroides* spp.  
*Fusobacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Clostridium perfringens*

### **Organismi intrinsecamente resistenti**

#### Aerobi Gram-positivi:

*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*

#### Aerobi Gram-negativi:

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

#### Anaerobi:

*Clostridium difficile*

#### Altri:

*Chlamydia* spp.  
*Chlamydophila* spp.  
*Mycoplasma* spp.  
*Legionella* spp.  
*Ureaplasma urealyticum*

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

+ grado di resistenza > 50% in almeno una regione

% Ceppi produttori di ESBL sono sempre resistenti

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione di bolo endovenoso di ceftriaxone 500 mg e 1 g, i livelli plasmatici medi di picco di ceftriaxone sono rispettivamente di circa 120 e 200 mg/l. Dopo infusione endovenosa di ceftriaxone 500 mg, 1 g e 2 g, i livelli plasmatici di ceftriaxone sono rispettivamente di circa 80, 150 e 250 mg/l.

### Distribuzione

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

### Penetrazione in tessuti particolari

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

### Legame proteico

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Pazienti con alterazione della funzionalità epatica o renale

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

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

In pazienti con alterazione della funzionalità epatica, l'emivita di eliminazione di ceftriaxone non risulta aumentata in virtù di un aumento compensatorio della clearance

renale. Questa situazione è dovuta anche a un aumento della frazione plasmatica libera di ceftriaxone, che contribuisce all'aumento paradossale osservato della clearance totale del farmaco, con un aumento del volume di distribuzione che eguaglia quello della clearance totale.

#### Pazienti anziani

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

#### Linearità/Non linearità

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

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

La fiala solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili.

*SIRTAP 1 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso*

Nessuno

### **6.2 Incompatibilità**

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

Le soluzioni contenenti ceftriaxone non devono essere miscelate con altri agenti, né aggiunte ad altri agenti, eccetto quelli riportati al paragrafo 6.6. In particolare, i diluenti

contenenti calcio (quali soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann) non devono essere utilizzati per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente un flaconcino ricostituito per la somministrazione endovenosa poiché può formarsi del precipitato. Ceftriaxone non deve essere miscelato né somministrato in concomitanza con soluzioni contenenti calcio, inclusa la nutrizione parenterale totale (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8).

Se è previsto il trattamento con una terapia di combinazione con un altro antibiotico e SIRTAP, la somministrazione non deve avvenire attraverso la stessa siringa o nella stessa soluzione di infusione.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **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 special precauzione per la conservazione. Conservare nella confezione originale.

### **6.7 Natura e contenuto del contenitore**

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

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

1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 10 ml

*SIRTAP 1 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso*

10 flaconcini di polvere da 1g.

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

Concentrati per iniezione endovenosa: 100 mg/ml,

Concentrati per infusione endovenosa: 50 mg/ml

(vedere paragrafo 4.2 per ulteriori informazioni).

Preparazione della soluzione iniettabile

Si raccomanda di usare soluzioni appena preparate.

Per le indicazioni sulla conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

SIRTAP non deve essere miscelato con altri farmaci nella stessa siringa.

*SIRTAP 1 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso*

Per l'iniezione endovenosa si deve dissolvere 1 g di SIRTAP in 10 ml dell'acqua per preparazioni iniettabili. Vedere anche le informazioni al paragrafo 6.2.

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

Per l'iniezione endovenosa si deve dissolvere 1 g di SIRTAP in 10 ml dell'acqua per preparazioni iniettabili fornita. Vedere anche le informazioni al paragrafo 6.2.



Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l. - Via dei Castelli Romani, 22 - 00071 Pomezia (RM)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 10 AIC n° 035815036

*SIRTAP 1 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso*

10 flaconcini di polvere da 1g AIC n 035815051

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

Prima autorizzazione: 14 Ottobre 2004

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIRTAP 2 g polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene:

2 g di ceftriaxone come ceftriaxone sodico.

183,37 mg di sodio.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

SIRTAP può essere impiegato:

Nel trattamento di esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva negli adulti.

Nel trattamento di Borreliosi di Lyme disseminata (precoce (stadio II) e tardiva (stadio III)) negli adulti e nei bambini inclusi i neonati da 15 giorni di vita.

Nella profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico.

Nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre in cui si sospetta la presenza di un'infezione batterica.

Nel trattamento di pazienti affetti da batteriemia che si manifesta in associazione a, o presumibilmente associata a, una qualsiasi delle infezioni sopra menzionate.

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

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

Adulti e bambini al di sopra di 12 anni di età ( $\geq 50$  kg)

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico  
2 g in singola somministrazione preoperatoria.

#### Gonorrea

500 mg somministrati come dose singola intramuscolare.

#### Sifilide

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

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

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

### Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

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

#### Otite media acuta

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

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico  
50-80 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

#### Sifilide

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

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

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

#### Neonati da 0 a 14 giorni di vita

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

<b>Dosaggio di ceftriaxone*</b>	<b>Frequenza del trattamento</b>	<b>Indicazioni</b>
20-50 mg/kg	Una volta al giorno	Infezioni intraddominali
		Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
		Infezioni complicate delle vie urinarie (inclusa la pielonefrite)
		Polmonite acquisita in comunità
		Polmonite acquisita in ospedale
		Infezioni delle ossa e delle articolazioni
50 mg/kg	Una volta al giorno	Meningite batterica
		Endocardite batterica

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

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

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

#### Otite media acuta

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

Profilassi pre-operatoria delle infezioni del sito chirurgico  
20-50 mg/kg in singola somministrazione preoperatoria.

#### Sifilide

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

#### Durata della terapia

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

#### Pazienti anziani

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

#### Pazienti con alterazione della funzionalità epatica

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

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

#### Pazienti con alterazione della funzionalità renale

Nei pazienti con alterazione della funzionalità renale, non è necessario ridurre il dosaggio di ceftriaxone qualora la funzionalità epatica non sia compromessa. Soltanto in caso di

insufficienza renale preterminale (clearance della creatinina < 10 ml/min) il dosaggio di ceftriaxone non deve superare i 2 g al giorno.

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

#### Pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica e renale

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

#### Modo di somministrazione

##### Somministrazione endovenosa

SIRTAP può essere somministrato mediante infusione endovenosa della durata di almeno 30 minuti (via di somministrazione preferenziale) o mediante iniezione endovenosa lenta della durata di 5 minuti, L'iniezione endovena intermittente deve essere effettuata nell'arco di 5 minuti preferibilmente nelle grandi vene. Dosi endovena di 50 mg/kg o più nei bambini fino a 12 anni devono essere somministrate mediante infusione. Nei neonati, per ridurre il potenziale rischio di encefalopatia da bilirubina, le dosi endovena si devono somministrare nell'arco di 60 minuti (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Le iniezioni intramuscolari devono essere effettuate quando non risulti possibile praticare la via endovenosa o nel caso in cui questa fosse la meno appropriata per il paziente. Per somministrazioni a dosi superiori a 2 g deve essere utilizzata la via di somministrazione endovenosa.

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

I diluenti contenenti calcio (quali soluzione di Ringer o di Hartmann) non devono essere utilizzati per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente un flaconcino ricostituito per la somministrazione endovenosa poiché può formarsi del precipitato. La precipitazione di calcio-ceftriaxone può verificarsi anche quando ceftriaxone viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa. Pertanto, ceftriaxone non deve essere miscelato, né somministrato in concomitanza, con soluzioni contenenti calcio (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 6.2).

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

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

#### **4.3 Controindicazioni**

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

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

Ceftriaxone è controindicato in caso di:

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

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

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

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

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

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Reazioni di ipersensibilità

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

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

##### Interazione con altri prodotti contenenti calcio

Sono stati descritti casi di reazioni fatali con precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni in neonati prematuri e in nati a termine di meno di un mese di vita. Almeno uno di loro aveva ricevuto ceftriaxone e calcio in momenti diversi e mediante linee endovenose diverse. Nei dati scientifici disponibili non vi sono segnalazioni di precipitati endovascolari confermati in pazienti, che non fossero neonati, trattati con ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio o qualsiasi altro prodotto contenente calcio. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio maggiore di precipitazione di calcio-ceftriaxone rispetto ad altri gruppi di età.

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

interrompere l'infusione della soluzione TPN per il periodo necessario all'infusione di ceftriaxone, lavando le linee di infusione tra la somministrazione di una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.3, 4.8, 5.2 e 6.2).

#### Popolazione pediatrica

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

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

#### Anemia emolitica immuno-mediata

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

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

#### Trattamento a lungo termine

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

#### Colite/Crescita eccessiva dei microorganismi non sensibili

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso ceftriaxone, sono state riferite colite associata ad agenti antibatterici e colite pseudomembranosa; la gravità di tali affezioni può variare da lieve a potenzialmente letale. È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8). Si devono valutare l'interruzione della terapia con ceftriaxone e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Come con altri agenti antibatterici, possono verificarsi superinfezioni causate da microorganismi non sensibili.

#### Grave insufficienza renale ed epatica

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

#### Interferenze con le analisi sierologiche

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

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

La presenza di ceftriaxone può falsamente sottostimare i valori glicemici rilevati con alcuni sistemi di



monitoraggio della glicemia. Si prega di fare riferimento alle istruzioni per l'uso per ogni sistema. Se necessario devono essere utilizzati metodi di analisi alternativi.

### Spettro antibatterico

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

### Uso della lidocaina

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

### Litiasi biliare

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

### Stasi biliare

In pazienti trattati con SIRTAP, sono stati riferiti casi di pancreatite, forse dovuta all'eziologia dell'ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio per stasi biliare e fango biliare, per es. precedente terapia maggiore, patologia grave e nutrizione parenterale totale. Non può essere escluso un ruolo di SIRTAP quale agente o cofattore scatenante della precipitazione biliare.

### Litiasi renale

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

### Reazione di Jarisch-Herxheimer (JHR)

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

### Encefalopatia

La comparsa dell'encefalopatia è stata osservata con l'uso di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8), soprattutto in pazienti anziani con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2) o disturbi del sistema nervoso centrale. In caso di sospetta encefalopatia

associata a ceftriaxone (ad es. diminuzione del livello di coscienza, alterazioni dello stato mentale, mioclono, convulsioni), si deve valutare la sospensione di ceftriaxone.

#### Sodio

Questo medicinale contiene 183,37 mg di sodio per flacone da 2 g, equivalente all' 9,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

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

La somministrazione concomitante di anticoagulanti orali può aumentare l'effetto anticoagulante degli inibitori della vitamina-K e il rischio di sanguinamento. Si raccomanda di monitorare frequentemente l'International Normalised Ratio (INR) e di aggiustare la posologia del farmaco inibitore della vitamina-K sia durante che dopo il trattamento con ceftriaxone (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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

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

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

Analogamente, i metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine possono dare risultati falsi positivi. Per questa ragione, la determinazione del livello di glucosio nell'urina durante la terapia con ceftriaxone deve essere eseguita con metodica enzimatica.

Non è stata osservata una compromissione della funzionalità renale dopo la somministrazione concomitante di dosi elevate di ceftriaxone e potenti diuretici (quali la furosemide).

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

### **4.11 Effetti indesiderati**

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

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

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

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

<b>Classificazione per sistemi organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota<sup>a</sup></b>
Infezioni ed infestazioni		Infezione fungina ai genitali	Colite pseudomembranosa <sup>b</sup>	Superinfezioni <sup>b</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Coagulopatia		Anemia emolitica <sup>b</sup> Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico Reazione anafilattica Reazione anafilattoide Ipersensibilità <sup>b</sup>  Reazione di Jarisch-Herxheimer (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri	Encefalopatia	Convulsioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Broncospasmo	
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>b</sup> Feci molli	Nausea Vomito		Pancreatite <sup>b</sup> Stomatite Glossite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici			Formazione di precipitato nella colecisti <sup>b</sup> Ittero nucleare Epatite <sup>c</sup> Epatite colestatica <sup>b,c</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota<sup>a</sup></b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Prurito	Orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necrolisi epidermica tossica <sup>b</sup> Eritema multiforme Pustolosi esantematica acuta generalizzata Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie			Ematuria Glicosuria	Oliguria Formazione di precipitato nei reni (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Flebite Dolore nel sito di iniezione Piressia	Edema Brividi	
Esami diagnostici		Aumento della creatininemia		Risultati falsi positivi al test di Coombs <sup>b</sup> Risultati falsi positivi al test della galattosemia <sup>b</sup> Risultati falsi positivi nei metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio <sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> Vedere paragrafo 4.4

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

## Descrizione di una selezione di reazioni avverse

### Infezioni ed infestazioni

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

### Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone

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

Sono stati segnalati casi di precipitazione di ceftriaxone nel tratto urinario principalmente in bambini trattati con alte dosi (es. > 80 mg/kg/giorno o dosi totali superiori a 10 grammi) e in pazienti con altri fattori di rischio (es. disidratazione, confinamento a letto). Questo evento può essere asintomatico o sintomatico, e può portare a ostruzione ureterale e insufficienza renale acuta post renale solitamente reversibili dopo interruzione del ceftriaxone (vedere paragrafo 4.4).

È stata osservata precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone nella colecisti, principalmente in pazienti trattati con dosi superiori alla dose standard raccomandata. Nei bambini, studi prospettici hanno dimostrato un'incidenza variabile di precipitazione con la somministrazione per via endovenosa; in alcuni studi l'incidenza è risultata superiore al 30%. Tale incidenza sembra essere inferiore somministrando le infusioni lentamente (20-30 minuti). Questo effetto è generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

### Meccanismo d'azione

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

### Resistenza

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

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

### Valori soglia delle analisi di sensibilità

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

<b>Agente patogeno</b>	<b>Test di diluizione (MIC, mg/l)</b>	
	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobatteriacee</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a.	a.
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppi A, B, C e G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 <sup>c</sup> .	> 2
Streptococchi del gruppo <i>viridans</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
Non correlato alla specie	≤ 1 <sup>d</sup> .	> 2

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

### Efficacia clinica verso patogeni specifici

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

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina) <sup>£</sup>
Stafilococchi coagulasi-negativi (sensibili alla meticillina) <sup>£</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppo A)

*Streptococcus agalactiae* (Gruppo B)  
*Streptococcus pneumoniae*  
Streptococchi del gruppo *viridans*

Aerobi Gram-negativi:

*Borrelia burgdorferi*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus para-influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhoea*  
*Neisseria meningitidis*  
*Proteus mirabilis*  
*Providencia* spp.  
*Treponema pallidum*

**Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema**

Aerobi Gram-positivi:

*Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>

Aerobi Gram-negativi:

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*<sup>%</sup>  
*Klebsiella pneumoniae*<sup>%</sup>  
*Klebsiella oxytoca*<sup>%</sup>  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

Anaerobi:

*Bacteroides* spp.  
*Fusobacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Clostridium perfringens*

**Organismi intrinsecamente resistenti**

Aerobi Gram-positivi:

*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*

Aerobi Gram-negativi:

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*



*Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobi:

*Clostridium difficile*

Altri:

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Legionella* spp.

*Ureaplasma urealyticum*

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

+ grado di resistenza > 50% in almeno una regione

% Ceppi produttori di ESBL sono sempre resistenti

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione di bolo endovenoso di ceftriaxone 500 mg e 1 g, i livelli plasmatici medi di picco di ceftriaxone sono rispettivamente di circa 120 e 200 mg/l. Dopo infusione endovenosa di ceftriaxone 500 mg, 1 g e 2 g, i livelli plasmatici di ceftriaxone sono rispettivamente di circa 80, 150 e 250 mg/l.

### Distribuzione

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

### Penetrazione in tessuti particolari

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

### Legame proteico

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

La clearance plasmatica di ceftriaxone totale (legato e non legato) è 10-22 ml/min. La clearance renale è 5-12 ml/min. Il 50-60 % di ceftriaxone è escreto in forma immodificata nelle urine, principalmente mediante filtrazione glomerulare, mentre il 40-50 % è escreto

in forma immodificata nella bile. L'emivita di eliminazione di ceftriaxone totale negli adulti è di circa 8 ore.

#### Pazienti con alterazione della funzionalità epatica o renale

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

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

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

#### Pazienti anziani

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

#### Linearità/Non linearità

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

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nessuno.

### **6.2 Incompatibilità**

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

Le soluzioni contenenti ceftriaxone non devono essere miscelate con altri agenti, né aggiunte ad altri agenti, eccetto quelli riportati al paragrafo 6.6. In particolare, i diluenti contenenti calcio (quali soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann) non devono essere utilizzati per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente un flaconcino ricostituito per la somministrazione endovenosa poiché può formarsi del precipitato. Ceftriaxone non deve essere miscelato né somministrato in concomitanza con soluzioni contenenti calcio, inclusa la nutrizione parenterale totale (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8).

Se è previsto il trattamento con una terapia di combinazione con un altro antibiotico e SIRTAP, la somministrazione non deve avvenire attraverso la stessa siringa o nella stessa soluzione di infusione.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **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 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna special precauzione per la conservazione.

Conservare nella confezione originale.

Per le indicazioni sulla conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.9 Natura e contenuto del contenitore**

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

Il flaconcino di SIRTAP 2 g è munito di etichetta dotata di staffa in materiale plastico atta a consentire di appendere il flaconcino stesso ai normali supporti per liquidi perfusionali.

1 flaconcino

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

Concentrati per iniezione endovenosa: 100 mg/ml,

Concentrati per infusione endovenosa: 50 mg/ml

(vedere paragrafo 4.2 per ulteriori informazioni).

Preparazione della soluzione dell'infusione

Si raccomanda di usare soluzioni appena preparate. Per le indicazioni sulla conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

SIRTAP non deve essere miscelato con altri farmaci nella stessa siringa.

La linea di infusione deve essere lavata dopo ogni somministrazione.

Per l'infusione e.v. si devono dissolvere 2 g di SIRTAP in 40 ml di uno dei seguenti fluidi per infusione privi di calcio: sodio cloruro 0,9%, sodio cloruro 0,45% + destrosio 2,5%, destrosio 5%, destrosio 10%, destrano 6% in destrosio 5%, amido idrossietilico 6-10%, acqua per preparazioni iniettabili. L'infusione deve essere somministrata nell'arco di almeno 30 minuti. Vedere anche le informazioni al paragrafo 6.2.

Nei neonati, si devono somministrare dosi endovenose nell'arco di 60 minuti per ridurre il rischio potenziale di encefalopatia bilirubinica.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l. - Via dei Castelli Romani, 22 - 00071 Pomezia (RM)

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flaconcino AIC n° 035815048

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

Prima autorizzazione: 14 Ottobre 2004

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**