

Giugno 2007

Incompatibilità chimico-fisiche di Ceftriaxone con soluzioni o prodotti contenenti calcio

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa

vorremmo richiamare la Sua attenzione su recenti modifiche introdotte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali a base di Ceftriaxone¹.

Ceftriaxone è un antibiotico beta-lattamico, una cefalosporina di terza generazione.

Nel 1996 in Francia sono state segnalate gravi reazioni in bambini prematuri o neonati trattati con Ceftriaxone per via endovenosa in concomitanza con gluconato di calcio.

Queste reazioni erano dovute alla formazione di un precipitato cristallino nei bronchi e/o nel parenchima polmonare o renale. In quell'occasione fu deciso di meglio dettagliare la precauzione d'uso riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto al fine di evitare ogni possibile rischio di incompatibilità chimico-fisica. Nel 2002 è stato notificato il decesso di un neonato a seguito della somministrazione di Ceftriaxone e di gluconato di calcio malgrado le somministrazioni fossero avvenute separatamente ed in tempi diversi. La segnalazione di questo decesso diede origine in Francia ad un programma di farmacovigilanza a livello nazionale. Il risultato dell'analisi dei dati rilevati confermò che, a seguito del rischio di precipitazione con sali di calcio, Ceftriaxone può causare :

- gravi e persino letali reazioni in neonati e prematuri
- litiasi renale e biliare, in modo particolare in età infantile

I principali fattori di rischio identificati nei neonati sono:

- il basso volume sanguigno (80 ml/kg) che predispone alle incompatibilità fisico-chimiche
- l'emivita di Ceftriaxone che è 3 o 4 volte superiore rispetto all'adulto
- la necessità di una continua infusione di gluconato di calcio nei prematuri

Alla luce di questi risultati, si è reso necessario, anche in Italia, modificare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali a base di Ceftriaxone per rafforzare le seguenti sezioni: Controindicazioni, Speciali Avvertenze e Precauzioni per l'uso, Interazioni ed Effetti Indesiderati.

Richiamiamo alla Sua attenzione che la somministrazione endovenosa di medicinali a base di Ceftriaxone è controindicata nei prematuri e nei nati a termine iperbilirubinemici o che richiedano una supplementazione di calcio.

Le ricordiamo inoltre che i medicinali a base di Ceftriaxone non devono essere miscelati con soluzioni contenenti calcio. Qualora si renda necessaria la contemporanea somministrazione di calcio, si raccomanda che i medicinali a base di Ceftriaxone siano infusi in un periodo di tempo durante il quale non ci sia infusione di calcio, neppure tramite cateteri diversi.

¹In Italia risultano autorizzati con procedura nazionale 50 medicinali contenenti Ceftriaxone: Rocefin, Ceftriaxone ACS Dobfar, Claxon, Ceftriaxone DOC Generici, Eraxitron, Ceftriaxone Ratiopharm, Ceftriaxone DOC, Ceftriaxone Biopharma, Sirtap, Davixon, Valexime, Axobat, Frineg, Fidato, Ceftriaxone Hexal, Ceftriaxone EG, Ceftriaxone Merck Generics, Monoxar, Ceftriaxone Winthrop, Ceftriaxone Sandoz, Ceftriaxone Ranbaxy, Ceftriaxone Kabi, Deixim, Ceftriaxone jet generici, Setriox, Ceftriaxone ABC, Nilson, Ragex, Ceftriaxone Teva, Pantoxon, Kappacef, Kocefam, Panatrix, Ceftriaxone Alter, Ceftriaxone Almus, Ceftriaxone Eld Pharma, Daytrix, Ceftriaxone Angenerico, Ceftriaxone Farma1, Ceftriaxone Sigma Tau Generics, Cefrag, Efrty, Ceftriaxone Tad, Ceftriaxone Vecchi & C Piam, Ceftriaxone Pliva, Iliaxone, Cefoxair, Ceftriaxone Mitim, Diaxone, Necobat.

Per sua comodità a seguire vengono riportate le modifiche che sono state apportate al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali a base di Ceftriaxone e che sono state anche introdotte nel foglio illustrativo presente nelle confezioni.

MODIFICHE APPORTATE AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4.3 Controindicazioni

...

I neonati iperbilirubinemici e i prematuri non devono essere trattati con ceftriaxone. Studi *in vitro* hanno dimostrato che ceftriaxone può spostare la bilirubina dai suoi siti di legame all'albumina plasmatica ed è possibile che in questi pazienti si sviluppi un'encefalopatia da bilirubina.

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

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

<Marchio commerciale> non deve essere miscelato o somministrato in contemporanea con soluzioni o prodotti contenenti calcio, anche se infusi separatamente. Soluzioni o prodotti contenenti calcio non devono essere somministrati nelle 48 ore successive all'ultima somministrazione di <Marchio commerciale>. In neonati e prematuri sono stati descritti casi di reazione letale a precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni. In alcuni casi la somministrazione di <Marchio commerciale> e quella delle soluzioni contenenti calcio differivano per via e tempo di infusione (vedere sez. 4.3, 4.5 e 4.8).

...

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

...

<Marchio commerciale> non deve essere aggiunto a soluzioni che contengono calcio, quali le soluzioni Hartmann e Ringer (vedere sez. 4.3, 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

...

<Marchio commerciale> non deve essere miscelato o somministrato in contemporanea con soluzioni o prodotti contenenti calcio, anche se infusi separatamente. In neonati e prematuri sono stati descritti casi di reazione letale a precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni. In alcuni casi la somministrazione di <Marchio commerciale> e quella delle soluzioni contenenti calcio differivano per via e tempo di infusione (vedere sez. 4.3, 4.4 e 4.5).

...

6.2 Incompatibilità

Fatta eccezione per le soluzioni di perfusione sopra riportate ed altre, prive di ioni calcio, <Marchio commerciale> non può essere miscelato in siringa con altri farmaci ma deve essere somministrato separatamente. <Marchio commerciale> non deve essere miscelato o somministrato in contemporanea con soluzioni o prodotti contenenti calcio, anche se infusi separatamente (vedere sez. 4.4).

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio beneficio favorevole nelle sue reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.