

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZETAMICIN 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile
ZETAMICIN 50 mg/ml soluzione iniettabile
ZETAMICIN 100 mg/ml soluzione iniettabile
ZETAMICIN 150 mg/1,5 ml soluzione iniettabile
ZETAMICIN 200 mg/2 ml soluzione iniettabile
ZETAMICIN 300 mg/3 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZETAMICIN 15 mg/ 1,5 ml soluzione iniettabile

1 fiala contiene:

Principio attivo: netilmicina solfato 22,72 mg
(pari a netilmicina anidra 15 mg).

Eccipienti con effetti noti:
Contiene solfiti.

ZETAMICIN 50 mg/ml soluzione iniettabile

1 fiala contiene:

Principio attivo netilmicina solfato 75,75 mg
(pari a netilmicina anidra 50 mg).

Eccipienti con effetti noti:
Contiene solfiti e p-idrossibenzoati.

ZETAMICIN 100 mg/ml soluzione iniettabile

1 fiala contiene:

Principio attivo: netilmicina solfato 151,51 mg
(pari a netilmicina anidra 100 mg).

Eccipienti con effetti noti:
Contiene solfiti e alcool benzilico.

ZETAMICIN 150 mg/ 1,5 ml soluzione iniettabile

1 fiala contiene:

Principio attivo: netilmicina solfato 227,26 mg
(pari a netilmicina anidra 150 mg).

Eccipienti con effetti noti:
Contiene solfiti e alcool benzilico.

ZETAMICIN 200 mg/ 2 ml soluzione iniettabile

1 fiala contiene:

Principio attivo: netilmicina solfato 303,02 mg
(pari a netilmicina anidra 200 mg).

Eccipienti con effetti noti:

Contiene solfiti e alcool benzilico.

ZETAMICIN 300 mg/ 3 ml soluzione iniettabile

1 fiala contiene:

Principio attivo: netilmicina solfato 454,53 mg
(pari a netilmicina anidra 300 mg).

Eccipienti con effetti noti:

Contiene solfiti, sodio e alcool benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per somministrazione intramuscolare (I.M.) ed endovenosa (E.V.).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ZETAMICIN è indicato nel trattamento di:

- **infezioni pleuro-polmonari**: bronchiti, broncopolmoniti, pleuriti, empiemi;
- **infezioni del rene e delle vie genito-urinarie**: cistiti, pieliti, cistopieliti, pielonefriti, calcolosi infette, uretriti, prostatiti, vescicoliti;
- **infezioni chirurgiche**: infezioni perioperatorie, peritoniti, ascessi, flemmoni, osteomieliti, infezioni post-traumatiche, infezioni a carico delle ossa o dei tessuti molli, ferite e ustioni infette;
- **infezioni ostetrico-ginecologiche**: metriti, parametriti, salpingiti, salpingo-ovariti, pelvi-peritoniti, aborto settico, mastiti;
- **stati settici**: batteriemie, setticemie, settico-piemie;

Infezioni gastro-enteriche e delle vie biliari sostenute da germi sensibili alla netilmicina.

ZETAMICIN è risultato efficace anche nel trattamento di

infezioni dovute a microrganismi resistenti ad altri aminoglicosidi e quindi è raccomandato nella terapia di attacco delle infezioni da Gram-negativi, siano esse sospette o accertate; la decisione di continuare la terapia con **ZETAMICIN** dovrà basarsi sui tests di sensibilità e sulla risposta clinica del paziente oltre che sulla tollerabilità del farmaco. Nelle infezioni che mettono in pericolo la vita del paziente, **ZETAMICIN** può essere somministrato in associazione ad un beta-lattamico, ancora prima di conoscere i dati di sensibilità in vitro.

Se si sospetta la coesistenza di microrganismi anaerobi bisogna instaurare un'adeguata terapia di associazione.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

ZETAMICIN può essere somministrato per via intramuscolare o endovenosa: la posologia è identica.

Posologia

Pazienti con funzionalità renale normale

Il dosaggio raccomandato di **ZETAMICIN** è il seguente:

	DOSE TOTALE	DOSE SINGOLA
Prematuri e Neonati a termine fino a 1 settimana di vita	6 mg/kg/die	3 mg/kg ogni 12 ore
Lattanti e Neonati oltre 1 settimana di vita	7,5-9 mg/kg/die	3,75-4,5 mg/kg ogni 12 ore oppure 2,5-3 mg/kg ogni 8 ore
Bambini	6-7,5 mg/kg/die	3-3,75 mg/kg ogni 12 ore oppure 2-2,5 mg/kg ogni 8 ore
Adulti	4-6 mg/kg/die	2-3 mg/kg ogni 12 ore oppure 1,3-2 mg/kg ogni 8 ore oppure 4,5 mg/kg ogni 24 ore

Orientativamente per adulti di peso compreso tra 50 e 90 kg si consiglia una dose di 150-200 mg ogni 12 ore oppure di 100-150 mg ogni 8 ore oppure, nelle infezioni sistemiche non gravi, 300 mg ogni 24 ore. In genere la dose più bassa è indicata nelle infezioni delle vie urinarie e la più elevata

nelle infezioni sistemiche. In ogni caso il dosaggio deve essere adeguato alla gravità dell'infezione e alle condizioni del paziente.

Nelle infezioni non complicate delle vie urinarie può essere sufficiente una posologia di 3 mg/kg/die in unica somministrazione giornaliera (ad es. per un paziente adulto 150 o 200 mg al dì).

Nelle infezioni che mettono in pericolo la vita del paziente si possono somministrare negli adulti fino a 2,5 mg/kg ogni 8 ore, scendendo a 2 mg/kg appena clinicamente possibile, di solito entro 48 ore.

La durata abituale del trattamento è di 7-14 giorni per tutti i pazienti, benché nelle infezioni complicate possa rendersi necessario un trattamento più protratto.

Sebbene terapie prolungate con **ZETAMICIN** siano ben tollerate, nei pazienti trattati per periodi superiori a quelli raccomandati si consiglia il controllo delle funzioni renale, vestibolare e uditiva.

Somministrazione endovenosa. È raccomandata nei pazienti con setticemia o in stato di shock ed è preferibile nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, disordini ematologici, gravi ustioni e masse muscolari ridotte. Negli adulti la dose singola può essere diluita in 50-200 mL delle soluzioni compatibili (vedere oltre); nei lattanti e bambini si adeguerà il volume del diluente alle necessità di liquidi del paziente. La durata dell'infusione deve essere compresa fra mezz'ora e due ore. **ZETAMICIN** può inoltre essere iniettato lentamente in vena, sia direttamente che attraverso un deflussore, in un tempo compreso tra 3 e 5 minuti.

Pazienti con funzionalità renale alterata. La posologia va adattata al grado di compromissione della funzionalità renale. I valori di creatinina sierica possono essere utilizzati per adeguare la posologia nel singolo caso mediante uno dei seguenti schemi:

A) *Allungamento dell'intervallo fra le dosi*, calcolate come per i pazienti con funzionalità renale integra:
 $\text{creatininemia (mg/100 mL)} \times 8 = \text{intervallo in ore fra le dosi}$
per es: ad un paziente di 60 kg con un valore di creatininemia di 3 mg/100 mL si somministrano 120 mg (2 mg/kg) ogni 24 ore (3x8).

B) *Riduzione delle dosi*, dopo una dose iniziale calcolata come per un paziente a funzionalità renale integra:

$$\frac{\text{Dose iniziale (mg/kg)}}{\text{Creatininemia (mg/100 mL)}} = \text{dose ridotta ogni 8 ore}$$

Per es: dopo una dose iniziale di 120 mg (2 mg/kg), ad

un paziente di 60 kg con un valore di creatininemia di 3 mg/100 mL si somministrano 40 mg (120:3) ogni 8 ore. Quest'ultimo schema posologico è particolarmente indicato in pazienti con infezioni sistemiche gravi.

Gli schemi di dosaggio sopra riportati servono da guida quando non è possibile ottenere dati relativi alle concentrazioni sieriche di netilmicina. In caso contrario le singole somministrazioni di **ZETAMICIN**, alle dosi per pazienti con funzionalità renale integra, devono essere effettuate quando i livelli sierici sono \leq a 3 $\mu\text{g/mL}$.

Emodialisi Nei nefropazienti in trattamento dialitico, la quantità di netilmicina che si elimina dal sangue varia in funzione di diversi fattori, compreso il metodo di dialisi adottato.

Un'emodialisi di 8 ore può ridurre le concentrazioni sieriche di **ZETAMICIN** del 63%. La dose consigliata alla fine di ciascun trattamento dialitico è per gli adulti 2 mg/kg e per i bambini 2-2,5 mg/kg.

Terapia in associazione: **ZETAMICIN** in associazione ad altri antibiotici deve essere somministrato a dosi piene.

Modo di somministrazione

ZETAMICIN non deve essere mescolato nella stessa siringa o flacone per fleboclisi con altri farmaci.

ZETAMICIN è fisicamente compatibile senza perdita di attività con le seguenti soluzioni parenterali: Fisiologica; Destrosio 5% - 10%; Ringer e Ringer lattato; Isolyte P,M,E con destrosio 5%; Travert 10% con Electrolyte n. 2 - n. 3; Destrano 40 al 10% e destrosio 5%; Destrosio 5% in Polysal, e in acqua sterile per iniezioni. In queste soluzioni **ZETAMICIN**, a una concentrazione di 0,8 mg/mL, è stabile per 48 ore a temperatura ambiente.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri aminoglicosidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Anche una storia di ipersensibilità o di gravi reazioni tossiche agli aminoglicosidi può controindicare l'uso di **ZETAMICIN**. Data la presenza di alcool benzilico le soluzioni iniettabili di **ZETAMICIN** da 100mg/ml, 150mg/1,5ml, 200mg/2ml e 300mg/3ml non vanno somministrate ai bambini al disotto dei due anni.

4.4. Avvertenze Speciali e precauzioni di impiego

Occorre monitorare attentamente dal punto di vista clinico i pazienti trattati con aminoglicosidi, a causa della potenziale tossicità correlata al loro uso. I pazienti anziani e pediatrici possono essere particolarmente a rischio, ed è quindi consigliato un attento controllo clinico. La valutazione della

funzionalità renale e degli elettroliti sierici all'inizio del trattamento e periodicamente è consigliata per i pazienti che potrebbero essere trattati con ZETAMICIN per periodi prolungati (più di 7-10 giorni) o che potrebbero richiedere dosi più alte di quelle raccomandate in base a età, peso o presunta funzionalità renale.

Nei pazienti adulti e pediatrici che vengono trattati con ZETAMICIN per più di 7-10 giorni per il trattamento di gravi infezioni o che potrebbero essere trattati con dosi più alte di quelle raccomandate in rapporto all'età, il peso o la presunta funzionalità renale, durante la terapia devono essere periodicamente valutati la funzionalità renale e gli elettroliti sierici.

La nefrotossicità a seguito di somministrazione di netilmicina è stata lieve. Tuttavia, come per altri aminoglicosidi, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata durante la terapia. Il rischio di incorrere in effetti collaterali nefrotossici può insorgere soprattutto nei pazienti con funzionalità renale ridotta, in quelli trattati con dosi più elevate e per periodi di tempo prolungati e negli anziani.

Sebbene l'ototossicità con netilmicina sia stata osservata raramente ed in maniera più lieve rispetto agli altri aminoglicosidi, possono verificarsi perdita dell'udito e disfunzione vestibolare, soprattutto in pazienti con pregresso danno renale e in pazienti con funzionalità renale normale trattati con dosi più alte e/o per periodi di tempo più prolungati rispetto a quelli raccomandati.

Durante la terapia è raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale e dell'ottavo paio di nervi cranici, soprattutto nei pazienti con nota o sospetta riduzione della funzionalità renale sia all'inizio che durante la terapia. Devono essere analizzate le urine per evidenziare diminuzione del peso specifico, aumento nell'escrezione di proteine e presenza di cellule o filamenti.

Periodicamente devono essere determinati l'azoto ureico, la creatinina sierica e la clearance della creatinina. Se possibile, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, sono raccomandati una serie di audiogrammi.

La presenza di ototossicità o nefrotossicità richiede aggiustamenti della dose o interruzione del trattamento. Come con altri aminoglicosidi, in rari casi, la variazione della funzionalità renale e dell'ottavo paio di nervi cranici può cominciare a manifestarsi solo dopo la fine del trattamento. Quando possibile, dovrebbero essere controllate le concentrazioni sieriche di antibiotico per assicurare livelli adeguati ed evitare quelli potenzialmente tossici. Si raccomanda di aggiustare il dosaggio per evitare livelli sierici di netilmicina prolungatamente superiori a 16 µg/mL e di non effettuare ulteriori somministrazioni finché i

livelli sierici minimi non siano compresi in un range da 0.5 a 2 µg/mL alle dosi raccomandate. Concentrazioni minime superiori a 4 µg/mL devono essere evitate. Eccessive concentrazioni sieriche massime e/o minime possono aumentare il rischio di tossicità renale e a carico dell'ottavo paio di nervi cranici.

Nei pazienti con ustioni estese, l'alterazione della cinetica può comportare diminuzione delle concentrazioni sieriche degli aminoglicosidi. La determinazione di dette concentrazioni è particolarmente importante in questi pazienti al fine di adattare la posologia.

Durante il trattamento i pazienti devono essere ben idratati. I pazienti anziani possono avere una ridotta funzionalità renale, che può non risultare evidente dalle analisi di routine, come l'azoto ureico e la creatinina sierica. Potrebbe essere più utile la determinazione della creatinina sierica. In questi pazienti, durante la terapia con netilmicina, come con altri aminoglicosidi, a causa della potenziale tossicità correlata al loro uso, è particolarmente importante monitorare la funzionalità renale.

Nei pazienti anziani, in quelli trattati per periodi prolungati ad alte dosi ed in quelli con funzionalità renale ridotta si consiglia un frequente controllo delle funzioni renale, vestibolare e uditiva.

Gli aminoglicosidi devono essere usati con cautela in pazienti con disturbi neuromuscolari quali miastenia grave, parkinsonismo o botulismo infantile, poiché tali farmaci in via teorica possono aggravare la debolezza muscolare, dato il loro effetto curaro-simile sulle giunzioni neuromuscolari.

Il trattamento con netilmicina può determinare una superinfezione da germi resistenti; in tali evenienze occorre sospendere il trattamento ed istituire una terapia idonea.

In alcuni pazienti adulti e pediatrici è stata osservata una sindrome tipo Fanconi con aminoaciduria e acidosi metabolica.

ZETAMICIN contiene solfiti. Raramente può causare reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

ZETAMICIN contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per fiala, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

ZETAMICIN 100 mg/ml soluzione iniettabile, ZETAMICIN 150 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, ZETAMICIN 200 mg/2 ml soluzione iniettabile, ZETAMICIN 300 mg/3 ml soluzione iniettabile contengono alcol benzilico.

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità.

Rischio aumentato nei bambini di età inferiore ai 3 anni

causa di accumulo.

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Molto raramente, a seguito dell'uso di aminoglicosidi, compresa netilmicina, sono stati riportati sindrome di Steven-Johnson e necrosi tossica epidermica.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Come per gli altri aminoglicosidi, deve essere evitata la somministrazione contemporanea o sequenziale per via sistemica o topica di altri farmaci potenzialmente nefrotossici e/o neurotossici. L'uso concomitante di ZETAMICIN ed altri farmaci potenzialmente nefrotossici aumenta il rischio di nefrotossicità. Queste sostanze comprendono aminoglicosidi, vancomicina, polimixina B, colistina, organoplatini, metotrexato ad alte dosi, ifosfamide, pentamidina, foscarnet, alcuni farmaci antivirali (aciclovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, tenovir), amfotericina B, immunosoppressori quali ciclosporina o tacrolimus e prodotti di contrasto a base di iodio. Se l'uso di queste associazioni fosse necessario, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata con appropriati esami di laboratorio. Altri fattori che possono aumentare il rischio di nefrotossicità sono la disidratazione e l'età avanzata.

Si deve evitare la somministrazione contemporanea di netilmicina con diuretici potenti quali la furosemide o l'acido etacrinico, poiché questi possono essere di per sé ototossici. Inoltre, se somministrati per via endovenosa, i diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi, alterando la concentrazione dell'antibiotico nel siero e nei tessuti.

Si può verificare l'assorbimento da parte della superficie corporea di quantità significative di antibiotici neurotossici o nefrotossici a seguito di applicazione cutanea o irrigazione locale: occorre tenere in considerazione il potenziale effetto tossico di antibiotici somministrati in tal modo.

Sebbene negli studi clinici non siano stati riferiti blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria, essi si sono verificati negli animali a cui è stata somministrata netilmicina a dosi considerevolmente superiori a quelle raccomandate nell'uso clinico. La possibilità che questi fenomeni si verificano nell'uomo deve essere presa in considerazione, soprattutto per somministrazione contemporanea di aminoglicosidi e bloccanti neuromuscolari, come succinilcolina, tubocurarina,

decametonium, anestetici o massicce trasfusioni di sangue contenenti citrato in veste di anticoagulante. In tale eventualità, il blocco può essere rimosso con sali di calcio o neostigmina.

Il prodotto non va mescolato nella stessa siringa con altri farmaci.

E' stata dimostrata allergicità crociata fra aminoglicosidi. In vitro l'associazione di un aminoglicoside con un antibiotico beta-lattamico (penicilline o cefalosporine) può causare una reciproca e significativa inattivazione. Anche quando un antibiotico aminoglicosidico ed uno penicillino-simile sono stati somministrati attraverso due vie differenti, si è verificata una riduzione dell'emivita o dei livelli plasmatici dell'aminoglicoside in pazienti con insufficienza renale ed in alcuni pazienti con funzionalità renale normale. Generalmente l'inattivazione dell'aminoglicoside assume un significato clinico importante solo nei pazienti con grave insufficienza renale.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli antibiotici aminoglicosidici attraversano la placenta e possono causare danni fetali qualora somministrati a donne in gravidanza. Sono stati riportati casi di sordità congenita bilaterale irreversibile in bambini le cui madri avevano ricevuto aminoglicosidi, fra cui netilmicina, durante la gravidanza.

Se Zetamicin viene somministrato durante la gravidanza o se la paziente si accorge di aver iniziato una gravidanza mentre assume Zetamicin, la paziente stessa deve essere avvertita del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Studi condotti in donne che allattavano hanno evidenziato che una piccola quantità di Zetamicin è escreta nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi, occorre decidere se interrompere l'allattamento o sospendere il trattamento.

Da usarsi sotto il diretto controllo del medico.

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

ZETAMICIN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Nefrotossicità: a seguito della somministrazione di netilmicina sono stati talvolta riferiti effetti collaterali renali,

in genere di tipo lieve, come evidenziato dalla presenza nelle urine di filamenti, cellule o proteine o da un aumento dell'azoto ureico, dell'azoto non proteico o della creatinina sierica, o dall'oliguria. Tali effetti, molto spesso reversibili, sono più frequenti negli anziani, nei soggetti con pregressa insufficienza renale, in pazienti trattati per lunghi periodi o con dosi più alte di quelle raccomandate.

Neurotossicità: a differenza di altri aminoglicosidi, l'incidenza di disturbi vestibolari e cocleari con ZETAMICIN è molto bassa. Il disturbo della funzione vestibolare può essere transitorio per un meccanismo di compenso. Il disturbo cocleare, riportato raramente, è normalmente irreversibile. Tali effetti sono più frequenti nei soggetti con pregressa insufficienza renale ed in pazienti trattati con alte dosi e/o per lunghi periodi. La disidratazione, la concomitante somministrazione di acido etacronico o furosemide, o una precedente esposizione ad altri farmaci ototossici costituiscono altri fattori che possono aumentare il rischio di ototossicità indotta da aminoglicosidi.

I sintomi della ototossicità indotta da aminoglicosidi sono per lo più transitori e possono comprendere sensazione di instabilità, vertigine, tinnito, ronzii auricolari, ipoacusia nell'ambito dei toni alti.

Non è mai stata riferita sordità totale. Alcuni pazienti con precedenti manifestazioni ototossiche da altri aminoglicosidi sono stati trattati senza ulteriore risentimento con ZETAMICIN.

Il rischio di reazioni tossiche è basso nei pazienti con funzionalità renale normale che non assumono ZETAMICIN a dosi più alte e per periodi più lunghi di quanto raccomandato.

Altre reazioni raramente osservate e probabilmente correlabili all'impiego della netilmicina sono: eruzione cutanea, esantema, prurito, manifestazioni su base allergica o anafilattica, patologia da raffreddamento, febbre, cefalea, malessere, disorientamento, parestesie, anoressia, vomito, dolori addominali, ritenzione dei liquidi, diarrea, tachicardia, ipotensione, palpitazioni, aumento della glicemia, aumento occasionale della fosfatasi alcalina, della SGOT o della SGPT in genere transitorio, talora con epatomegalia lieve, anormalità dei valori funzionalità epatica, bilirubinemia, aumento di potassio, diminuzione di emoglobina, globuli bianchi e piastrine, eosinofilia, anemia, aumento del tempo di protrombina, leucopenia, granulocitopenia, trombocitosi, parestesia, agranulocitosi di norma reversibile, scialorrea, stomatite, disturbi visivi, depressione, confusione.

Sebbene la tollerabilità locale di ZETAMICIN sia in genere eccellente, è stato riportato un caso occasionale di dolore al sito di iniezione o reazione localizzata. In uno studio clinico

comparativo randomizzato con netilmicina e amikacina, il dolore associato alle iniezioni intramuscolari è stato molto più leggero con netilmicina rispetto ad amikacina.

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 o di reazioni tossiche, l'emodialisi consentirà una rapida rimozione della netilmicina dal plasma.

La percentuale di rimozione è considerevolmente inferiore con la dialisi peritoneale. Nei neonati possono essere effettuate trasfusioni di sangue.

Queste procedure sono particolarmente importanti nei pazienti con insufficienza renale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico aminoglicosidici, codice ATC: J01GB07

Antibiotico aminoglicosidico semisintetico ad attività battericida e ad ampio spettro. Attivo a basse concentrazioni nei confronti dei batteri patogeni: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter sp., Proteus sp. (indolo-positivi e indolo-negativi inclusi P. mirabilis, P. morganii, P. rettgeri, P. vulgaris), Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus penicillasi produttori e non, inclusi i ceppi meticillino-resistenti. In vitro è attivo su ceppi di Haemophilus influenzae, Salmonella sp., Shigella sp., Neisseria sp., Providencia sp., Acinetobacter sp., Aeromonas sp. Zetamicin è attivo su ceppi resistenti ad altri aminoglicosidi. Agisce su germi produttori di enzimi fosforilanti e adenilanti mentre è variamente attivo su quelli produttori di enzimi acetilanti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti adulti con funzionalità renale normale il picco sierico (circa 7 µg/mL dopo una dose di 2 mg/kg), si ottiene in 30-60' e le concentrazioni battericide persistono per 8-12 ore. Nei neonati si evidenziano picchi ematici meno elevati ma una più lunga emivita; oltre la settimana di vita la concentrazione sierica decresce come nell'adulto. In presenza di insufficienza renale si presenta inversamente proporzionale alla clearance della creatinina. Il legame sieroproteico è basso, la diffusibilità nei tessuti, escreto e liquidi organici è buona. Distribuendosi nei liquidi extracellulari, la sua concentrazione sierica diminuisce se questi aumentano (ascite, edema) come si riduce negli ustionati; nelle 24 ore, il 70% o più della dose somministrata viene escreto attraverso l'emuntorio renale, quasi esclusivamente per filtrazione glomerulare ed in forma immodificata e solo 1-2% attraverso la bile. L'emivita è di circa 2 h e 30' e presenta un'elevata correlazione con la clearance della creatinina endogena e con la creatininemia. Le concentrazioni urinarie dopo somministrazione di 2 mg/kg sono frequentemente superiori a 150 µg/mL; si trovano tracce nelle urine dopo 30 giorni dalla somministrazione.

La somministrazione di ZETAMICIN per infusione endovenosa della durata di 60', 30' o 3'-5' dà picchi sierici rispettivamente simili, leggermente superiori o circa doppi di quelli che si ottengono con le stesse dosi somministrate per via i.m.

È scarsamente assorbito dal tubo gastroenterico integro.

Attraversa la placenta e si ritrova nel latte materno; la sua concentrazione nel liquor è proporzionale al grado di infiammazione delle meningi.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Nelle varie specie animali la DL₅₀ (mg/kg) è risultata essere: topo via i.m. 142, i.p. 186; ratto i.m. 166, i.p. 266; cane i.m. 160 < DL₅₀ < 200, i.v. 40 < DL₅₀ < 72. Gli studi di tollerabilità in ratto, cavia, cane, gatto, coniglio e scimmia hanno evidenziato che ZETAMICIN è sostanzialmente meno nefro- e ototossico degli altri aminoglicosidi noti. La netilmicina non presenta analogie strutturali con composti di accertata azione cancerogena. Negli studi di tossicità cronica e durante le sperimentazioni cliniche non ha mai evidenziato fenomeni atti a far supporre potenzialità carcinogenetica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

ZETAMICIN 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile: sodio metabisolfito, sodio solfito anidro, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

ZETAMICIN 50 mg/ml soluzione iniettabile: sodio metabisolfito, sodio solfito anidro, sodio edetato, sodio solfato anidro, propile p-idrossibenzoato, metile p-idrossibenzoato, acqua per preparazioni iniettabili.

ZETAMICIN 100 mg/ml - 150 mg/1,5 ml - 200 mg/2 ml - 300 mg/3 ml soluzione iniettabile: sodio metabisolfito, sodio solfito anidro, sodio edetato, alcool benzilico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Il prodotto non va mescolato nella stessa siringa o nello stesso contenitore con altri farmaci.

6.3. Periodo di Validità

ZETAMICIN 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, ZETAMICIN 100 mg/ml soluzione iniettabile, ZETAMICIN 150 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, ZETAMICIN 200 mg/2 ml soluzione iniettabile e ZETAMICIN 300 mg/3 ml soluzione iniettabile: 3 anni

ZETAMICIN 50 mg/ml soluzione iniettabile: 5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro incolore.

ZETAMICIN 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile - 1 fiala

ZETAMICIN 50 mg/ml soluzione iniettabile - 1 fiala

ZETAMICIN 100 mg/ml soluzione iniettabile - 1 fiala

ZETAMICIN 150 mg/1,5 ml soluzione iniettabile - 1 fiala

ZETAMICIN 200 mg/2 ml soluzione iniettabile - 1 fiala

ZETAMICIN 300 mg/3 ml soluzione iniettabile - 1 fiala

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. - Via Sette

Santi 3, Firenze.

Concessionario per la vendita: Laboratori Guidotti S.p.A. -
Pisa

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

ZETAMICIN 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile: A.I.C. n.
024829018.

ZETAMICIN 50 mg/ml soluzione iniettabile: A.I.C. n.
024829020.

ZETAMICIN 100 mg/ml soluzione iniettabile: A.I.C.
n. 024829032.

ZETAMICIN 150 mg/1,5 ml soluzione iniettabile: A.I.C. n.
024829044.

ZETAMICIN 200 mg/2 ml soluzione iniettabile: A.I.C. n.
024829057.

ZETAMICIN 300 mg/3 ml soluzione iniettabile: A.I.C. n.
024829069.

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

ZETAMICIN 15 mg/1,5 ml ZETAMICIN 50 mg/ml; ZETAMICIN
100 mg/ml;

ZETAMICIN 150 mg/1,5 ml; ZETAMICIN 200 mg/2 ml
soluzione iniettabile: 29/09/1982 / maggio2010.

ZETAMICIN 300 mg/3 ml soluzione iniettabile: 02/05/1990 /
maggio 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO