

Foglio illustrativo

LIRGOSIN 1 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare e endovenoso

LIRGOSIN 1 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

LIRGOSIN 2 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Cefotaxime sodico

COMPOSIZIONE

LIRGOSIN 1 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare e endovenoso

Un flacone contiene: *Principio attivo*: cefotaxime sodico 1,048 g (pari a 1 g di cefotaxime)

La fiala solvente contiene: *Eccipienti*: Acqua per preparazioni iniettabili

LIRGOSIN 1 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Un flacone contiene: *Principio attivo*: cefotaxime sodico 1,048 g (pari a 1 g di cefotaxime)

La fiala solvente contiene: *Eccipienti*: Acqua per preparazioni iniettabili, lidocaina cloridrato

LIRGOSIN 2 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Un flacone contiene: *Principio attivo*: cefotaxime sodico 2,096 g (pari a 2 g di cefotaxime)

La fiala solvente contiene: *Eccipienti*: Acqua per preparazioni iniettabili

FORMA FARMACEUTICA E CONFEZIONI

LIRGOSIN 1 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare e endovenoso

1 flacone polvere da 1 g + 1 fiala solvente da 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili

LIRGOSIN 1 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare 1 flacone

polvere da 1 g + 1 fiala solvente con lidocaina cloridrato 1% da 4 ml

LIRGOSIN 2 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso 1 flacone polvere

da 2 g + 1 fiala solvente da 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA

Antibatterico beta-lattamico.

TITOLARE DELL'A.I.C.

Fidia Farmaceutici S.p.A.

Via Ponte della Fabbrica, 3/A - 35031 Abano Terme (PD)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Special Product's Line S.p.A.

Via Campobello, 15 - 00040 Pomezia (Roma)

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

In dette infezioni il prodotto trova indicazione, in particolare, nei pazienti defedati e/o immunodepressi.

È indicato inoltre nella profilassi delle infezioni chirurgiche.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità alle cefalosporine o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

In pazienti con una storia di ipersensibilità al cefotaxime e/o ad altri componenti di LIRGOSIN.

LIRGOSIN ricostituito con solvente contenente lidocaina non deve mai essere utilizzato:

- per via endovenosa;
- nei bambini di età inferiore ai 30 mesi;
- nei pazienti con anamnesi positiva di ipersensibilità alla lidocaina e ad altri anestetici locali di tipo amidico o al cefotaxime sodico;
- nei pazienti con blocco cardiaco in assenza di pace-maker;
- nei pazienti con scompenso cardiaco grave.

Reazioni allergiche crociate possono esistere tra penicilline e cefalosporine (v. Avvertenze speciali)

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (v. Avvertenze speciali).

PRECAUZIONI D'USO

LIRGOSIN deve essere prescritto con cautela in individui con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, particolarmente colite.

Poiché la diminuzione della funzionalità renale influisce in maniera relativamente modesta sulla farmacocinetica del cefotaxime, la riduzione della dose è necessaria solo in caso di marcata insufficienza renale.

Nei pazienti con clearance della creatinina minore di 5 ml/min la dose di mantenimento va dimezzata.

L'uso contemporaneo di farmaci nefrotossici richiede assiduo controllo della funzionalità renale.

L'uso prolungato di antibiotici può favorire lo sviluppo di microrganismi non sensibili. In tale evenienza, adottare le opportune misure terapeutiche.

Nella primissima infanzia LIRGOSIN va somministrato in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico.

Nei pazienti sottoposti a dieta iposodica è opportuno precisare che il contenuto in sodio del farmaco è di 2.09 mmol/grammo.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE ED ALTRI TIPI DI INTERAZIONI

Si raccomanda di non miscelare il cefotaxime con soluzioni di sodio bicarbonato, con antibiotici e con altri farmaci.

L'impiego contemporaneo di aminoglicosidi, associazione che "in vitro" dà origine ad effetto sinergico od almeno additivo, può essere indicato in infezioni particolarmente gravi: i due antibiotici vanno comunque somministrati in siringhe separate; in questi casi è raccomandato il controllo costante della funzionalità renale.

In corso di infezione da *Pseudomonas aeruginosa* può essere indicato associare a LIRGOSIN un altro antibiotico anch'esso attivo nei confronti di questo particolare agente patogeno.

La somministrazione di alte dosi di LIRGOSIN, contemporaneamente a saluretici ad alta efficacia (furosemide), non ha finora dimostrato di influenzare la funzionalità renale. A scopo cautelativo si ricorda tuttavia che la funzionalità renale può essere compromessa dalla contemporanea somministrazione di alte dosi di cefalosporine e saluretici efficaci.

Il probenecid, somministrato per os e per breve tempo prima o contemporaneamente a LIRGOSIN, usualmente rallenta il tasso di escrezione dell'antibiotico e dei suoi metaboliti e determina concentrazioni plasmatiche del farmaco e dei suoi metaboliti più alte e più prolungate.

Il volume di distribuzione del farmaco non appare influenzato dalla somministrazione concomitante di probenecid per os.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio, causando pseudo positività della glicosuria con i metodi di Benedict, Fehling, "Clinitest", ma non con i metodi enzimatici.

Come con altre cefalosporine, il cefotaxime può potenziare gli effetti nefrotossici di farmaci nefrotossici come aminoglicosidi o potenti diuretici (es. furosemide). La funzione renale deve essere monitorata (v. Avvertenze speciali).

Probenecid interferisce con il trasferimento tubulare renale delle cefalosporine, in tal modo ritardando la loro escrezione ed incrementando le loro concentrazioni plasmatiche.

AVVERTENZE SPECIALI

Come con altri antibiotici, l'uso di cefotaxime, specialmente se prolungato, può dare origine ad una crescita eccessiva di organismi non suscettibili. Una ripetuta valutazione delle condizioni del paziente è essenziale. Se avvengono superinfezioni durante la terapia, devono essere prese appropriate misure.

• Reazioni Anafilattiche

Reazioni di ipersensibilità gravi, incluse le fatali, sono state riportate in pazienti che hanno ricevuto cefotaxime (v. Controindicazioni e Effetti indesiderati).

L'uso di cefotaxime è strettamente controindicato in soggetti con una precedente storia di ipersensibilità di tipo immediato alle cefalosporine.

Prove cliniche e di laboratorio hanno evidenziato parziale allergicità crociata fra penicillina e cefalosporine.

Ai pazienti che hanno presentato forme di allergia, specie ai farmaci, si devono somministrare con cautela gli antibiotici, compreso il cefotaxime.

In caso di reazione allergica si deve interrompere la terapia ed istituire trattamento idoneo (amine vasopressorie, antistaminici, corticosteroidi) o, in presenza di anafilassi, immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza.

• Reazioni bollose gravi

Casi di reazioni cutanee bollose gravi come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica sono state riportate con cefotaxime (v. Effetti indesiderati). I pazienti devono essere informati di contattare il loro medico immediatamente prima di continuare il trattamento qualora compaiano reazioni della pelle o delle mucose.

• Malattie associate a *Clostridium difficile* (es. colite pseudo membranosa)

Il trattamento con antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e ciò può consentire la crescita di clostridi.

Alcuni studi hanno evidenziato che una tossina prodotta da *Clostridium difficile* è la causa principale della colite associata alla terapia antibiotica.

Diarrea, particolarmente se severa e/o persistente che occorre durante il trattamento o nelle prime settimane successive al trattamento, può essere sintomatica di una malattia associata a *Clostridium difficile* (CDAD).

La severità di CDAD può variare da lieve fino ad essere a rischio per la vita, la cui forma più severa è la colite pseudomembranosa. La diagnosi di questa rara ma possibile fatale condizione può essere confermata attraverso l'endoscopia e/o istologia.

E' importante prendere in considerazione tale diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante o successivamente alla somministrazione di cefotaxime.

Se è sospettata una diagnosi di colite pseudo membranosa, il cefotaxime deve essere sospeso immediatamente ed un'appropriata specifica terapia antibiotica deve essere istituita senza ritardo.

Casi lievi di colite possono regredire con l'interruzione del trattamento. Si consiglia la somministrazione di soluzioni di elettroliti e di proteine quando si manifestano casi di colite di media o grave entità. Se la colite non regredisce con l'interruzione del trattamento o se è grave, bisogna somministrare vancomicina per os, che rappresenta l'antibiotico di scelta in caso di colite pseudomembranosa causata da *Clostridium difficile*.

La malattia associata a *Clostridium difficile* può essere favorita dalla stasi fecale.

Prodotti medicinali che inibiscono la peristalsi non devono essere somministrati.

• Reazioni ematologiche

Leucopenia, neutropenia e più raramente agranulocitosi possono svilupparsi durante il trattamento con cefotaxime particolarmente se somministrato per un lungo periodo. Per trattamenti di durata superiore a 7-10

giorni, la conta dei globuli bianchi del sangue deve essere monitorata ed il trattamento deve essere sospeso in caso di neutropenia.

Sono stati riportati alcuni casi di eosinofilia e trombocitopenia, rapidamente reversibili con la sospensione del trattamento. Sono stati anche riportati casi di anemia emolitica (v. Effetti indesiderati).

- Pazienti con insufficienza renale

Il dosaggio deve essere modificato in funzione della clearance della creatinina calcolata.

Cautela deve essere prestata se il cefotaxime è somministrato insieme agli aminoglicosidi o ad altri farmaci nefrotossici (v. Interazioni). La funzione renale deve essere monitorata in questi pazienti, negli anziani, ed in quelli con compromissione renale preesistente.

- Neurotossicità

Alte dosi di antibiotici betalattamici, incluso il cefotaxime, particolarmente in pazienti con insufficienza renale, può dare esito ad encefalopatia (es. compromissione del livello di coscienza, movimenti anormali e convulsioni) (v. Effetti indesiderati).

I pazienti devono essere informati di contattare il loro medico immediatamente prima di continuare il trattamento se compaiono tali reazioni.

- Precauzioni per la somministrazione

Durante la sorveglianza post-marketing, in pochissimi pazienti che hanno ricevuto una rapida somministrazione per via endovenosa di cefotaxime attraverso un catetere venoso centrale, è stata segnalata aritmia potenzialmente pericolosa per la vita. Deve essere seguito il tempo raccomandato per l'iniezione o infusione (v. Dose, modo e tempi di somministrazione).

Vedere paragrafo "Controindicazioni", per le formulazioni contenenti lidocaina.

- Effetti sui test di laboratorio

Come con altre cefalosporine, è stato evidenziato un test di Coombs positivo in alcuni pazienti trattati con cefotaxime. Questo fenomeno può interferire con le prove crociate del sangue.

Il test sul glucosio urinario con agenti riducenti non specifici può dare origine a risultati falso-positivi. Questo fenomeno non si vede quando viene usato un metodo glucosio-ossidasi specifico.

- Assunzione di sodio

Nei pazienti sottoposti a dieta iposodica è opportuno precisare che il contenuto in sodio del farmaco è di 2,09 mmol/grammo.

Le cefalosporine di III generazione, come altre b-lattamine, possono indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti, specialmente Enterobacteriaceae e Pseudomonas, in soggetti immunodepressi e probabilmente associando tra loro più b-lattamine.

Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non c'è evidenza che il cefotaxime comprometta direttamente la capacità di guidare o di operare con macchinari.

Alte dosi di cefotaxime, particolarmente in pazienti con insufficienza renale possono causare encefalopatie (es. compromissione del livello di coscienza, movimenti anormali, e convulsioni) (v. Effetti indesiderati).

I pazienti devono essere informati di non guidare o usare macchinari qualora si manifestino tali sintomi.

Uso in gravidanza e allattamento.

Gravidanza

La sicurezza del cefotaxime non è stata verificata sulla gravidanza umana.

Studi negli animali non evidenziano effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti della tossicità riproduttiva. Comunque, non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza.

Il cefotaxime attraversa la barriera placentare. Quindi, il cefotaxime non deve essere usato durante la gravidanza a meno che l'anticipato beneficio non superi qualsiasi potenziale rischio.

Allattamento

Il cefotaxime passa nel latte materno umano. Effetti sulla flora intestinale fisiologica del lattante che portano a diarrea, colonizzazione da funghi lievito-simili, e sensibilizzazione del lattante non possono essere esclusi. Pertanto è necessario decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento con il medicinale, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DOSE, MODO E TEMPI DI SOMMINISTRAZIONE

La dose e la via di somministrazione vanno scelte a seconda del tipo di infezione, della sua gravità, del grado di sensibilità dell'agente patogeno, delle condizioni e del peso corporeo del paziente.

La durata del trattamento con cefotaxime varia a seconda della risposta terapeutica; la terapia dovrebbe comunque essere continuata almeno fino a 3 giorni dopo lo sfebbramento.

Adulti: la posologia di base è di 2 g al giorno (1 g ogni 12 ore) da somministrare per via intramuscolare o endovenosa e se necessario, può essere aumentata a 3-4 g e nei casi molto gravi fino a 12 g per via endovenosa, riducendo opportunamente l'intervallo tra le somministrazioni a 8-6 ore.

Somministrazione endovenosa (iniezione o infusione):

Per iniezioni endovenose intermittenti, la soluzione deve essere iniettata in un lasso di tempo di 3-5 minuti. Durante la sorveglianza post-marketing, in pochissimi pazienti che hanno ricevuto una rapida somministrazione per via endovenosa di cefotaxime attraverso un catetere venoso centrale, è stata segnalata aritmia potenzialmente pericolosa per la vita.

Cefotaxime e gli aminoglicosidi non devono essere miscelati nella stessa siringa o liquido di perfusione.

Per quanto riguarda la somministrazione per via endovenosa delle dosi più basse, si ricorre all'iniezione diretta da eseguire in 3-5 minuti (nel caso sia già in corso infusione venosa si può pinzettare il tubo circa 10 cm al di sopra dell'ago ed iniettare il cefotaxime nel tubo al di sotto della pinzettatura).

Alle dosi più elevate il cefotaxime può essere somministrato per infusione endovenosa breve (20 minuti) dopo aver sciolto 2 g in 40 ml di acqua per preparazioni iniettabili, soluzione fisiologica isotonica o soluzione glucosata, oppure per infusione endovenosa continua (50-60 minuti) dopo aver sciolto 2 g in 100 ml di solvente, plasmaexpander (Emagel o destrani).

Si raccomanda di non miscelare il cefotaxime con soluzioni di sodio bicarbonato.

Allorché si ricorra alla via endovenosa, è comunque consigliabile iniziare la terapia somministrando il cefotaxime direttamente in vena.

Pazienti particolarmente sensibili possono lamentare dolore dopo iniezione intramuscolare; per il trattamento di questi soggetti si consiglia l'impiego, fino a 2 volte al giorno, di un solvente contenente lidocaina cloridrato soluzione 1% (fatta eccezione per i soggetti ipersensibili alla lidocaina). Questa soluzione va impiegata solo per via intramuscolare e quindi si deve assolutamente evitare la somministrazione endovasale.

Bambini: al di sotto dei 12 anni si possono somministrare 50-100 mg/kg, da suddividere in 2-4 somministrazioni giornaliere. In alcuni casi estremamente gravi ed in pericolo di vita sono state raggiunte anche dosi di 200 mg/kg/die senza segni di intolleranza. Nel prematuro la posologia non dovrebbe superare i 50 mg/kg/die dato che la funzionalità renale non è ancora pienamente sviluppata.

Il solvente contenente lidocaina cloridrato non va impiegato nei bambini al di sotto dei 12 anni, nei quali la somministrazione intramuscolare va effettuata con la soluzione in sola acqua per preparazioni iniettabili.

Modalità d'uso: prelevare mediante siringa il contenuto della fiala solvente e versarlo nel flaconcino di polvere. A solubilizzazione completa prelevare il contenuto del flaconcino e procedere con l'iniezione. Il prodotto sciolto, fin dall'inizio, si presenta di tonalità gialla, ciò non pregiudica l'efficacia e la tollerabilità del farmaco. Si raccomanda di non miscelare il cefotaxime con soluzioni di sodio bicarbonato, con antibiotici e con altri farmaci.

Attenzione: la soluzione per uso intramuscolare non deve mai essere impiegata per la somministrazione endovenosa.

La dose e la via di somministrazione vanno scelte a seconda del tipo di infezione, della sua gravità, del grado di sensibilità dell'agente patogeno, delle condizioni e del peso corporeo del paziente. La durata del trattamento con cefotaxime varia a seconda della risposta terapeutica: la terapia dovrebbe comunque essere continuata almeno fino a 3 giorni dopo lo sfebbramento.

SOVRADOSAGGIO

I sintomi da sovradosaggio possono largamente corrispondere al profilo degli effetti indesiderati.

Esiste un rischio di encefalopatia reversibile nei casi di somministrazione di alte dosi di antibiotici betalattamici incluso il cefotaxime.

In caso di sovradosaggio, il cefotaxime deve essere sospeso, ed un trattamento di supporto deve essere istituito, che include misure per accelerare l'eliminazione e trattamento sintomatico delle reazioni avverse (es. convulsioni).

Non esiste un antidoto specifico. I livelli sierici di cefotaxime possono essere ridotti con l'emodialisi o con la dialisi peritoneale.

EFFETTI INDESIDERATI

Molto comune ($\geq 1/10$),

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

Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$),

Raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$),

Molto raro ($< 1/10000$),

Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*

Sistema d'organo

Infezioni ed infestazioni

Non noto Superinfezione (v. Avvertenze speciali)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune Leucopenia, Eosinofilia, Trombocitopenia

Non noto Neutropenia, Agranulocitosi (v. Avvertenze speciali), Anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario

Non comune Reazione di Jarisch-Herxheimer

Non noto Reazioni anafilattiche, Angioedema, Broncospasmo, Shock anafilattico

Patologie del sistema nervoso

Non comune Convulsioni (v. Avvertenze speciali)

Non noto Cefalea, Capogiri, Encefalopatia (es. compromissione del livello di coscienza, movimenti anormali (v. Avvertenze speciali)

Patologie cardiache

Non noto Aritmia conseguente a rapida infusione di un bolo attraverso catetere venoso centrale

Patologie gastrointestinali

Non comune Diarrea

Non noto Nausea, Vomito, Dolore addominale, Colite pseudo-membranosa (v. Avvertenze speciali)

Patologie epatobiliari

Non comune Aumento degli enzimi epatici (ALT, AST, LDH, gamma-GT e/o fosfatasi alcalina) e/o bilirubina

Non noto Epatite * (talvolta con ittero)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune Rash, Prurito, Orticaria

Non noto Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica (v. Avvertenze speciali)

Patologie renali e urinarie

Non comune Riduzione nella funzionalità renale/aumento di creatinina (particolarmente quando prescritto insieme a aminoglicosidi)

Non noto Nefrite interstiziale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune Per formulazioni IM: dolore sul sito di iniezione

Non comune Febbre, Reazioni infiammatorie sul sito di iniezione, incluse flebiti/tromboflebiti

Non noto

Per formulazioni IM (poiché il solvente contiene lidocaina): reazioni sistemiche alla lidocaina

* esperienze di post-marketing

Reazioni di Jarisch-Herxheimer

Per il trattamento della borreliosi, una reazione di Jarisch-Herxheimer può svilupparsi durante i primi giorni di trattamento. La comparsa di uno o più dei seguenti sintomi è stata riportata dopo numerose settimane di trattamento della borreliosi: rash cutaneo, prurito, febbre, leucopenia, aumento degli enzimi epatici, difficoltà della respirazione, discomfort articolare.

Disordini epatobiliari

Sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici (ALT, AST, LDH, gamma-GT e/o fosfatasi alcalina) e/o della bilirubina. Queste anomalie di laboratorio possono raramente eccedere due volte il limite superiore del range normale e possono fare pensare ad un pattern di danno epatico, usualmente colestatico e molto spesso asintomatico.

Raramente questi fenomeni collaterali sono stati così intensi da richiedere l'interruzione della terapia.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

È importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Vedere la data di scadenza indicata sulla confezione. Tale data si riferisce al prodotto in confezione integro, correttamente conservato.

Speciali precauzioni per la conservazione: Conservare a temperatura inferiore a 30 °C, nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

Il prodotto ricostituito (solubilizzazione del contenuto del flacone con il contenuto della corrispondente fiala solvente) deve essere utilizzato immediatamente. L'eventuale residuo deve essere gettato.

Le soluzioni allestite incluso quelle diluite con tecnica asettica con soluzioni perfusionali restano chimicamente stabili per 24 ore a 2-8°C e al riparo dalla luce, ma in ottemperanza alle buone norme di pratica farmaceutica si raccomanda di utilizzare le soluzioni, laddove è possibile, entro 3 ore dalla loro costituzione. Dopo l'uso va gettato anche se utilizzato solo parzialmente.

Attenzione: Non utilizzare il prodotto oltre la data di scadenza indicata sulla confezione.

**DATA ULTIMA REVISIONE DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Novembre 2012**