

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ

CEFOTAXIMA EG STADA 1g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile¹ per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone di polvere contiene:

Principio attivo: cefotaxima sodica 1,048 g (corrispondenti ad 1 g di cefotaxima).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

CEFOTAXIMA EG STADA 1g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. 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.

4.2. Posologia e Modo di Somministrazione

La dose e la via di somministrazione vanno scelte a seconda del tipo d'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.

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

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.

4.3. Controindicazioni

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

CEFOTAXIMA EG STADA 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 disturbi del ritmo;
- nei pazienti con scompenso cardiaco grave.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (Vedi Uso in gravidanza e durante l'allattamento)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare la terapia con cefotaxima è necessaria accurata anamnesi al fine di evidenziare precedenti reazioni di ipersensibilità a cefotaxima, cefalosporine, penicillina od altri farmaci.

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

Alcuni pazienti hanno presentato reazioni gravi (inclusa anafilassi) ad entrambi i farmaci. La cefotaxima deve essere, pertanto, somministrata con cautela a quei pazienti che hanno presentato reazioni d'ipersensibilità di tipo 1 alla penicillina.

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

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 o altre opportune misure di emergenza.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati descritti in concomitanza con l'uso di cefalosporine (e altri antibiotici a largo spettro); è importante prendere in considerazione tale diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante la terapia. 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 dal Clostridium difficile è la causa principale della colite associata alla terapia antibiotica.

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 via os, che rappresenta l'antibiotico di scelta in caso di colite pseudomembranosa causata dal *Clostridium difficile*.

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

Le cefalosporine di III° generazione, come altre β -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 β -lattamine.

Sono state segnalate, in corso di trattamento con cefalosporine, positività dei tests di Coombs (talvolta false).

La cefotaxima deve essere prescritta con cautela in individui con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, particolarmente colite.

Pazienti con insufficienza renale

La dose deve essere modificata in funzione della clearance della creatinina calcolata (vedere paragrafo 4.2).

Deve essere prestata cautela se la cefotaxima è somministrata insieme agli amino glicosidi, al probenecid o ad altri farmaci nefrotossici (vedere paragrafo 4.5).

La funzione renale deve essere monitorata in questi pazienti, negli anziani e in quelli con compromissione renale preesistente.

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La cefotaxima non deve essere miscelata con antibiotici ed altri farmaci.

Antibiotici aminoglicosidici e diuretici: come altre cefalosporine, la cefotaxima può potenziare gli effetti nefrotossici di farmaci nefrotossici come gli aminoglicosidi o i diuretici potenti (ad es. furosemide). In questi pazienti la funzione renale deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.4).

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 d'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* può essere indicato associare alla cefotaxima un altro antibiotico, anch'esso attivo nei confronti di questo particolare agente patogeno.

Uricosurici: il probenecid interferisce con il passaggio tubulare renale di cefotaxima, aumentando così l'esposizione alla cefotaxima di circa 2 volte e riducendo la clearance renale di circa la metà a dosi terapeutiche. A causa dell'elevato indice terapeutico di cefotaxima, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale nella norma. Un aggiustamento posologico può essere necessario nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza della cefotaxima non è stata stabilita durante la gravidanza. Studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti riguardo una tossicità riproduttiva.

Non ci sono tuttavia studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza.

La cefotaxima attraversa la barriera placentare. Pertanto, la cefotaxima non deve essere usata in gravidanza a meno che il beneficio previsto non superi i potenziali rischi.

Allattamento

La cefotaxima passa nel latte materno umano.

Non si possono escludere effetti sulla flora intestinale fisiologica del bambino allattato al seno che portano a diarrea, colonizzazione da parte di funghi simili al lievito e sensibilizzazione del bambino.

Comunque, una decisione di continuare o no la terapia deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio per il bambino dell'allattamento al seno e per la madre della terapia.

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

La cefotaxima non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8. Effetti indesiderati

Con le cefalosporine gli effetti indesiderati sono essenzialmente limitati a disturbi gastrointestinali, e occasionalmente, a fenomeni di ipersensibilità.

La possibilità di comparsa di questi ultimi è maggiore in individui che in precedenza abbiano manifestato reazioni di ipersensibilità ed in quelli con precedenti anamnestici di allergia, asma, febbre da fieno ed orticaria.

In corso di terapia con cefotaxima sono state segnalate le seguenti reazioni:

Gastrointestinali: anoressia, glossite, nausea, vomito, diarrea, pirosi gastrica e dolori addominali. Il manifestarsi di diarree gravi e prolungate è stato messo in relazione con l'impiego di diverse classi di antibiotici. In tale evenienza si deve considerare la possibilità di colite pseudomembranosa. Nel caso che l'indagine coloscopica ne confermi la diagnosi, l'antibiotico in uso deve essere sospeso immediatamente e si deve instaurare il trattamento con vancomicina per os. I farmaci inibitori della peristalsi sono controindicati.

Allergiche: anafilassi, lieve orticaria o eruzione cutanea, prurito, artralgia e febbre da farmaci. Ematologiche: variazioni di alcuni parametri di laboratorio: transitoria neutropenia, granulocitopenia, eosinofilia e, molto raramente, agranulocitosi.

Epatiche: aumento transitorio delle transaminasi sieriche (SGOT, SGPT), della fosfatasi alcalina e della bilirubina totale.

Renali: transitorio aumento dell'azoto ureico e delle concentrazioni sieriche di creatinina.

Locali: la somministrazione i.m. ha causato dolore, indurimento e fragilità nella sede d'iniezione.

Altre reazioni segnalate sono state: cefalea, vertigini, senso di costrizione toracica, vaginite da Candida, agitazione, confusione, astenia, sudorazione notturna ed aumento dei livelli sierici di latticodeidrogenasi.

Sono stati segnalati casi di anemia emolitica in seguito a trattamento con cefalosporine.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Non sono note sindromi da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Il cefotaxime è un antibiotico ad ampio spettro, particolarmente attivo anche in presenza di β -lattamasi batteriche. Il cefotaxime è attivo "in vitro" sia su batteri Gram-positivi che Gram-negativi, sia aerobi che anaerobi.

Codice ATC: J01DD01

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il cefotaxime non è apprezzabilmente assorbito dal tratto gastrointestinale, per cui deve essere somministrato per via parenterale.

Dopo somministrazione i.m. i picchi ematici sono raggiunti in circa 30 minuti e corrispondono ai seguenti valori: 24 $\mu\text{g/ml}$ dopo 1 g, 12 $\mu\text{g/ml}$ dopo 500 mg, 5 $\mu\text{g/ml}$ dopo 250 mg; l'emivita plasmatica media è di 70-80 minuti.

Dopo somministrazione endovenosa diretta i picchi ematici vengono raggiunti in 5'-10' e corrispondono ai seguenti valori: 214 $\mu\text{g/ml}$ dopo 2 g; 110 $\mu\text{g/ml}$ dopo 1 g; 40 $\mu\text{g/ml}$ dopo 500 mg, con emivita plasmatica media di 40'.

Dopo somministrazione i.m. e e.v. della dose abituale il cefotaxime si distribuisce nei tessuti e nei liquidi corporei: umore acqueo, secrezione bronchiale, saliva, orecchio medio, tessuto osseo, bile, liquido ascitico, pleurico, prostatico e cefalorachidiano.

Il cefotaxime è parzialmente metabolizzato nel fegato a desacetilcefotaxime che ha attività antibatterica.

Il cefotaxime ed i suoi metaboliti sono escreti principalmente nelle urine. Negli adulti con normale funzionalità renale circa il 40-60% di una dose singola i.m. o e.v. è escreto nelle urine immodificato e circa il 24% è escreto come desacetilcefotaxime nelle 24 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} del cefotaxime somministrato per via e.v., è compresa, nel topo e nel ratto, fra 9.000 e 10.000 mg/kg di peso corporeo ed è, nel cane, superiore a 1.500 mg/kg; per via i.p. e s.c. è, nel topo, rispettivamente di 12.060 e 18.700 mg/kg, mentre per via i.m. nel ratto è superiore a 7.000 mg/kg.

La somministrazione per 6 mesi di dosi di cefotaxime fino a 250 mg/kg s.c. a ratti e i.m. a cani non ha indotto variazioni significative dei parametri esaminati.

Studi effettuati su ratti e conigli hanno evidenziato che il cefotaxime è privo di effetti teratogeni; non sono stati compromessi né la fertilità né lo sviluppo peri- e post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

CEFOTAXIMA EG STADA 1g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

1 fiala solvente contiene: lidocaina cloridrato 40 mg, acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 4 ml

6.2. Incompatibilità

Si raccomanda di non miscelare CEFOTAXIMA EG STADA con soluzioni di sodio bicarbonato, con antibiotici ed altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

2 anni

Il prodotto ricostituito (solubilizzazione del contenuto del flacone con il contenuto della corrispondente fiala solvente) può essere conservato in frigorifero a +2°C - +8°C per 24 ore (al riparo dalla luce).

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C ed al riparo dalla luce.

Le soluzioni allestite incluso quelle diluite con tecnica asettica con soluzioni perfusionali restano chimicamente stabili per 24 ore a temperatura ambiente, ma in ottemperanza alle buone norme di pratica farmaceutica si raccomanda di utilizzare le soluzioni, laddove è possibile, entro 3 ore dalla loro costituzione.

ATTENZIONE: Il prodotto non contiene conservanti. Dopo l'uso va gettato anche se utilizzato solo parzialmente.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

1 flacone di polvere e 1 fiala solvente.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Apertura fiala solvente: 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.

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

Il prodotto sciolto, fin dall'inizio, si presenta di tonalità gialla, ciò non pregiudica l'efficacia e la tollerabilità del farmaco.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 20136-Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.035228028 - 1G/4ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13 Marzo 2002 / 6 Dicembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO