

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene: cefotaxima sodica 1,048 g (corrispondenti ad 1 g di cefotaxima).

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

3 FORMA FARMACEUTICA

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 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 cefotaxima 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. Se necessario, può essere aumentata a 3-4 g, riducendo opportunamente l'intervallo tra le somministrazioni a 8-6 ore. Si raccomanda di non miscelare la cefotaxima 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 il 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 già nota alle cefalosporine.
- Pazienti con storia di ipersensibilità alla cefotaxima e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Cefotaxima EG. Possono esserci reazioni allergiche crociate tra penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4).
- anamnesi positiva di ipersensibilità alla lidocaina o ad altri anestetici locali di tipo amidico;
- blocco cardiaco in assenza di pace-maker;
- insufficienza cardiaca severa;
- somministrazione endovenosa;
- neonati di età inferiore ai 30 mesi.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con altri antibiotici, l'uso di cefotaxima, specialmente se prolungato, può provocare la proliferazione

di microorganismi non-sensibili.

È essenziale valutare periodicamente le condizioni del paziente. Se durante la terapia si verifica una superinfezione devono essere adottate misure appropriate.

Reazioni anafilattiche

Nei pazienti trattati con cefotaxima sono state riportate reazioni gravi incluse reazioni di ipersensibilità con esito fatale (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Se si verifica una reazione di ipersensibilità il trattamento deve essere interrotto.

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

Prove cliniche e di laboratorio hanno evidenziato parziale allergenicità crociata fra penicillina e cefalosporine. L'uso della cefotaxima è assolutamente controindicato nei soggetti con una precedente anamnesi di ipersensibilità di tipo immediato alle cefalosporine.

Poiché esiste allergia crociata tra le penicilline e le cefalosporine, l'uso di queste ultime deve essere effettuato con estrema cautela nei soggetti sensibili alla penicillina.

Alcuni pazienti hanno presentato reazioni gravi (inclusa l'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 di allergia, specie ai farmaci, si devono somministrare con cautela gli antibiotici, compreso la cefotaxima.

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

Reazioni bollose gravi

Con cefotaxima sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose gravi come sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati che, se si manifestano reazioni cutanee e/o della mucosa, devono contattare immediatamente il medico prima di proseguire il trattamento.

Patologie associate al *Clostridium difficile* (ad es. colite pseudomembranosa)

Una diarrea, particolarmente grave e/o persistente, che si manifesta in corso di trattamento o nelle prime settimane successive al trattamento, può essere sintomatica della malattia associata al *Clostridium difficile* (CDAD). La CDAD può variare come intensità da lieve a rischiosa per la vita; la forma più grave è la colite Pseudo-membranosa.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati descritti in concomitanza all'uso di cefalosporine (ed altri antibiotici a largo spettro).

La diagnosi di questa rara ma possibile condizione fatale può essere confermata con l'endoscopia e/o un esame istologico.

È importante considerare questa diagnosi nei pazienti che manifestano diarrea durante o dopo la somministrazione di cefotaxima.

Se si sospetta una diagnosi di colite pseudomembranosa si deve interrompere immediatamente il trattamento con cefotaxima e deve essere iniziata subito un'appropriata terapia antibiotica specifica. La malattia da *Clostridium difficile* può essere favorita dalla stasi fecale. Non devono essere somministrati farmaci che inibiscono la peristalsi.

Il trattamento con antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e 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 orale, che rappresenta l'antibiotico di scelta in caso di colite pseudomembranosa causata dal *Clostridium difficile*.

Reazioni ematologiche

Durante il trattamento con cefotaxima, specialmente quando somministrata per lunghi periodi, possono svilupparsi leucopenia, neutropenia e più raramente agranulocitosi. Per cicli di trattamento superiori ai 7-10 giorni, la conta dei globuli bianchi deve essere monitorata e in caso di neutropenia, si deve interrompere il trattamento.

Sono stati riportati alcuni casi di eosinofilia e trombocitopenia, rapidamente reversibili dopo sospensione del trattamento. Sono stati riportati anche casi di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.8).

Precauzioni per la somministrazione

Durante la sorveglianza post-marketing del farmaco sono state segnalate, in pochissimi pazienti che avevano ricevuto la somministrazione endovenosa rapida di cefotaxima attraverso un catetere venoso centrale, aritmie che possono mettere il paziente in pericolo di vita. Il tempo consigliato per l'iniezione o l'infusione deve essere seguito (vedere paragrafo 4.2).

Vedere il paragrafo 4.3 per le controindicazioni relative alle formulazioni che contengono lidocaina.

Effetti sulle analisi di laboratorio

Come con altre cefalosporine, in alcuni pazienti trattati con cefotaxima il test di Coombs ha dato esito positivo. Questo fenomeno può interferire con le prove di agglutinazione del sangue.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio, causando falsi positivi della glicosuria con i metodi condotti con agenti riducenti non specifici (di Benedict, Fehling, "Clinitest)". Questo fenomeno non si verifica quando si utilizzano un metodo specifico della glucosio-ossidasi.

Le cefalosporine di III generazione, come altre betalattamine, 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 betalattamine.

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 aminoglicosidi, 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.

Neurotossicità

Dosi elevate di antibiotici beta-lattamici, inclusa la cefotaxima, in particolare nei pazienti con insufficienza renale, possono causare encefalopatie (ad es. alterazione della coscienza, movimenti anomali e convulsioni) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvisati di contattare il proprio medico immediatamente prima di continuare il trattamento se si manifestano reazioni di questo tipo.

Questo medicinale contiene 50.48 mg di sodio per dose equivalente al 2,5% 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 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 delle cefalosporine ritardando l'escrezione ed aumentando la concentrazione plasmatica. Il probenecid aumenta così l'esposizione alla cefotaxima di circa 2 volte, 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. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza della cefotaxima non è stata stabilita nella gravidanza umana.

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.

È pertanto necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia, tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia per la madre.

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

Non ci sono evidenze che cefotaxima comprometta direttamente la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

Dosi elevate di cefotaxima, specialmente in pazienti con insufficienza renale, possono causare encefalopatia (ad es. alterazioni della coscienza, movimenti anomali e convulsioni) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di non guidare o usare macchinari se si manifesta uno di questi sintomi.

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, orticaria.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)	Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) *
Infezioni e infestazioni						Superinfezione (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Eosinofilia Trombocitopenia			Neutropenia Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4) Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Reazione di Jarisch-Herxheimer			Reazioni anafilattiche Angioedema Broncospasmo Shock anafilattico
Patologie del sistema nervoso			Convulsioni (vedere paragrafo 4.4)			Cefalea Capogiri Encefalopatia (ad es. alterazione della coscienza, movimenti anomali) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie cardiache						Per somministrazione ev: Aritmia conseguente ad una infusione rapida in bolo attraverso un catetere venoso centrale
Patologie gastrointestinali			Diarrea			Nausea Vomito Dolore addominale Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari			Aumento dei livelli degli enzimi epatici (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT, fosfatasi alcalina) e/o bilirubina			Epatiti* (talvolta con ittero)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash Prurito Orticaria			Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie			Diminuzione della funzione renale/aumento della creatinina (specialmente quando prescritto con aminoglicosidi) Transitorio aumento dell'azoto ureico			Nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Per somministrazione im: Dolore nel sito di iniezione		Febbre Per la somministrazione ev: reazioni infiammatorie nel sito di iniezione, incluse flebiti/ tromboflebiti			Per somministrazione im con solvente contenente lidocaina: Reazioni sistemiche alla lidocaina

* Esperienza di post-marketing

Reazione di Jarisch-Herxheimer

Durante i primi giorni di trattamento della borreliosi può svilupparsi una reazione di Jarisch-Herxheimer. La comparsa di uno o più dei seguenti sintomi è stata riportata dopo alcune settimane di trattamento della borreliosi: rash cutaneo, prurito, febbre, leucopenia, aumento dei livelli degli enzimi epatici, difficoltà di respirazione, disturbi articolari.

Patologie epatobiliari

È stato osservato l'aumento dei livelli degli enzimi epatici (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT e/o fosfatasi alcalina) e/o bilirubina. Queste anomalie di laboratorio possono raramente superare anche di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, compatibile con un modello di danno epatico, di solito colestatico e molto spesso asintomatico.

Altre patologie gastrointestinali: anoressia, glossite e pirosi gastrica. 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 una colite pseudomembranosa. Nel caso che l'indagine colonscopica ne confermi la diagnosi, l'antibiotico in uso deve essere sospeso immediatamente e si deve instaurare trattamento con vancomicina per via orale. I farmaci inibitori della peristalsi sono controindicati.

Altre reazioni segnalate sono state: indurimento e fragilità nel sito di iniezione: senso di costrizione toracica, vaginite da Candida, agitazione, confusione, astenia, sudorazione notturna.

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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

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

Vi è il rischio di encefalopatia reversibile in caso di somministrazione di dosi elevate di antibiotici β -lattamici, compreso cefotaxima.

In caso di sovradosaggio cefotaxima deve essere sospesa e devono essere iniziati un trattamento di supporto, che includa misure atte ad accelerare l'eliminazione, e un trattamento sintomatico degli effetti indesiderati (ad es. convulsioni).

Non esiste un antidoto specifico. I livelli sierici di cefotaxima possono essere ridotti con emodialisi o dialisi peritoneale.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antimicrobici generali per uso sistemico - altri antibatterici beta-lattamici - cefalosporine.

Codice ATC: J01DD01

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La cefotaxima non è apprezzabilmente assorbita dal tratto gastrointestinale per cui deve essere somministrato per via parenterale.

Dopo somministrazione intramuscolare di cefotaxima i picchi ematici vengono raggiunti in circa 30' e corrispondono ai seguenti valori: 24 mg/ml dopo 1 g; 12 mg/ml dopo 500 mg; 5 mg/ml dopo 250 mg, con emivita plasmatica media di 70'-80'.

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

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

La cefotaxima è parzialmente metabolizzata nel fegato a desacetilcefotaxime, che ha attività antibatterica. La cefotaxima 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 i.v. di cefotaxima è escreto nelle urine immodificato e circa il 24% è escreto come desacetilcefotaxime nelle 24 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ della cefotaxima somministrato per via i.v., è compresa, nel topo e nel ratto, fra 9000 e 10000 mg/kg peso corporeo ed è, nel cane superiore a 1500 mg/kg; per via i.p e s.c. è, nel topo, rispettivamente di 12060 e 18700 mg/kg, mentre per via i.m. nel ratto è superiore a 7000 mg/kg. La somministrazione per 6 mesi di dosi di cefotaxima 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 la cefotaxima è priva 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

1 fiala solvente contiene: lidocaina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Si raccomanda di non miscelare Cefotaxima EG con soluzioni di sodio bi-carbonato, con antibiotici ed altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

Il prodotto ricostituito (solubilizzazione del contenuto del flaconcino con il contenuto della corrispondente fiala solvente) può essere conservato in frigorifero fino a 24 ore.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

1 flaconcino di polvere e 1 fiala solvente.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere "Posologia e modo di somministrazione".

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.035441017 - "1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flaconcino + 1 fiala solvente 4 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07/10/2003

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO