

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed endovenoso*

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare*

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 2 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso*

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1g - polvere e solvente per soluzione iniettabile i.m./e.v.*

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

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1g - 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)

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 2 g - 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)

### 3. FORMA FARMACEUTICA

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare o endovenoso*

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare*

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 2 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso*

### 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 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.

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.

### 4.3 Controindicazioni

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

- CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 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. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

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

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

Alcuni pazienti hanno presentato reazioni gravi (inclusa anafilassi) ad entrambi i farmaci.

Il cefotaxime deve essere, pertanto, somministrato 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 cefotaxime.

In caso di reazione allergica si deve interrompere la terapia ed istituire trattamento idoneo (amine vasopressorie, antiistaminici, 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 all'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 da *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 os, che rappresenta l'antibiotico di scelta in caso di colite pseudomembranosa causata da *Clostridium difficile*.

L'irritazione dei tessuti nel punto di iniezione endovenosa è rara; essa può essere evitata iniettando il farmaco molto lentamente (3-5 minuti).

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 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 β-lattamine.

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

Il cefotaxime 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 funzione del rene.

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

**TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI.**

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Il cefotaxime non deve essere miscelato con antibiotici ed 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 d'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* può essere indicato associare al cefotaxime un altro antibiotico anch'esso attivo nei confronti di questo particolare agente patogeno.

La somministrazione di alte dosi di cefotaxime, 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 al cefotaxime, 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 via orale.

#### 4.6. Gravidanza ed allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Il cefotaxime passa nel latte materno pertanto è necessario decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento con il medicinale, tenendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Il cefotaxime non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Con le cefalosporine reazioni indesiderabili sono essenzialmente limitate 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 cefotaxime 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 trattamento con vancomicina per os. I farmaci inibitori della peristalsi sono controindicati.

**Allergiche:** anafilassi, lieve orticaria o rash cutaneo, 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 e.v. ha causato flebite e tromboflebite e 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.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono note sindromi da sovradosaggio.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Il cefotaxime è un antibiotico a largo spettro, particolarmente attivo anche in presenza di  $\beta$ -lattamasi batteriche. Il cefotaxime è attivo "in vitro" sia su batteri Gram-negativi che Gram-positivi, sia aerobi che anaerobi.

#### **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% della dose singola i.m. o e.v. è escreto nelle urine immutato 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 9000 e 10.000 mg/kg 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 su 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**

Fiala solvente per tutte le preparazioni contiene: Acqua per preparazioni iniettabili.

Fiala solvente per la preparazione *CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare* contiene: Acqua per preparazioni iniettabili e lidocaina 40 mg (all'1%).

### **6.2. Incompatibilità**

Si raccomanda di non miscelare *CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS* con soluzioni di sodio bicarbonato, con antibiotici e con altri farmaci.

### **6.3. Validità**

A confezionamento integro, correttamente conservato: 24 mesi

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

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore 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**

*Flaconi in vetro tipo III incolore, tappo di chiusura in gomma bromobutilica con flip cap; fiale di vetro tipo I incolore*

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile i.m./e.v.: 1 flacone polvere da 1 g + 1 fiala solvente da 4 ml*

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1 g - 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*

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 2 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flacone polvere da 2 g + 1 fiala solvente da 10 ml*

## **6.6. Istruzioni per l'uso**

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**

SIGMA TAU GENERICS SpA, Via Pontina km 30,400 - 00040 Pomezia (RM)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso i.m./e.v.* AIC 035287034

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 1 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare*

AIC 035287046

*CEFOTAXIME SIGMA TAU GENERICS 2 g - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:*

AIC 035287059

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE**

Maggio 2002

## **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Ottobre 2006

08-2006/Cefotaxime/ST

Trasf. Tit. AIC

Deter. AIC/N/T n. 1069 del 29/09/06 – G-U. n. 239 del 13/10/06

11-2006 Rinnovo AIC