

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Un flacone contiene:

Principio attivo:

| | |
|--------------------|----------|
| Cefotaxime sodico | g 1,048 |
| (pari a cefotaxime | g 1,000) |

Una fiala solvente contiene:

Principio attivo:

| | |
|----------------------|-------|
| Lidocaina cloridrato | mg 40 |
|----------------------|-------|

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il 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 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. Se necessario, può essere aumentata a 3-4 g.

Popolazione pediatrica:

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 contiene lidocaina cloridrato quindi 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.

Pazienti con insufficienza renale:

In pazienti con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min, dopo una dose iniziale normale, le dosi di mantenimento devono essere ridotte alla metà della dose normale, senza modificare l'intervallo tra una dose e l'altra.

Nei pazienti sottoposti ad emodialisi: da 1 a 2 g al giorno a seconda della gravità dell'infezione; il giorno dell'emodialisi, cefotaxime deve essere somministrato dopo la seduta dialitica.

Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale: da 1 a 2 g al giorno a seconda della gravità dell'infezione; cefotaxime non viene rimosso dalla dialisi peritoneale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo cefotaxime, alle cefalosporine e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Possono esserci reazioni allergiche crociate tra penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4).

- Ipersensibilità nota alla lidocaina e 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 cefotaxime, specialmente se prolungato, può dare luogo ad una aumentata crescita dei microorganismi non-sensibili.

Un attento esame delle condizioni del paziente è fondamentale. Se durante la terapia insorgono superinfezioni devono essere prese misure appropriate.

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.

• Reazioni anafilattiche

Prima di iniziare la terapia con cefotaxime è necessaria un'anamnesi accurata al fine di evidenziare precedenti reazioni di ipersensibilità a cefotaxime, cefalosporine, penicillina o altri farmaci. Prove cliniche e di laboratorio hanno evidenziato parziale allergicità crociata fra penicillina e cefalosporine.

L'utilizzo del cefotaxime è fortemente controindicato nei soggetti con precedenti di ipersensibilità di tipo immediato alle cefalosporine.

Alcuni pazienti in trattamento con cefotaxime hanno presentato reazioni gravi incluse reazioni di ipersensibilità con esito fatale (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Il cefotaxime deve essere, pertanto, somministrato con estrema 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 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, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza.

- Eruzioni bollose gravi

Sono stati segnalati, con cefotaxime, casi di eruzioni 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 continuare il trattamento.

- Patologie associate al *Clostridium difficile*.

Una diarrea, particolarmente grave e/o persistente, che si manifesta durante il trattamento o le prime settimane dopo il trattamento, può essere sintomatica di una patologia 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 pseudomembranosa.

E' importante prendere in considerazione tale diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante la terapia con cefotaxime. La diagnosi di questa rara ma possibile condizione fatale può essere confermata con l'endoscopia e/o un esame istologico.

Se si sospetta una diagnosi di colite pseudomembranosa si deve interrompere immediatamente il trattamento con cefotaxime e si deve iniziare subito un'appropriata terapia con un antibiotico specifico.

La patologia associata al *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 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 orale, che rappresenta l'antibiotico di scelta in caso di colite pseudomembranosa causata dal *Clostridium difficile*.

Cefotaxime deve essere prescritto con cautela in individui con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali in particolare la colite.

- Reazioni ematologiche

Durante il trattamento con cefotaxime, specialmente quando somministrato per lunghi periodi, possono svilupparsi leucopenia, neutropenia e più raramente insufficienza midollare, pancitopenia e agranulocitosi. Per cicli di trattamento superiori ai 7-10 giorni, il numero dei globuli bianchi dovrebbe essere monitorato ed in caso di neutropenia si dovrebbe sospendere 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).

- Pazienti con insufficienza renale

Il dosaggio deve essere modificato sulla base della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

L'uso contemporaneo di aminoglicosidi, probenecid o altri farmaci nefrotossici deve essere fatto con cautela (vedere paragrafo 4.5). La funzione renale deve essere monitorata in questi pazienti, negli anziani ed in caso di insufficienza renale pre-esistente.

- Encefalopatia

Gli antibiotici beta-lattamici, incluso cefotaxime, predispongono il paziente al rischio di encefalopatia (che può includere convulsioni, confusione, alterazione della coscienza, disturbi del movimento), in particolare in caso di sovradosaggio o compromissione della funzionalità renale.

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

- Effetti sui test di laboratorio

Come con altre cefalosporine, sono state segnalate in alcuni pazienti in corso di trattamento con cefotaxime, false positività dei test di Coombs. Questo fenomeno può interferire con i test di compatibilità del sangue.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio causando false positività della glicosuria con i metodi condotti con agenti riducenti non specifici (quali metodi di Benedict, Fehling, "Clinitest"), ma questo fenomeno non si verifica quando si utilizzano i metodi enzimatici (quale il metodo glucosio-ossidasi specifico).

ZIMANEL contiene sodio

Questo medicinale contiene 50,5 mg di sodio per flaconcino equivalente al 2,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il cefotaxime non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri antibiotici ed altri farmaci.

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.

Uricosurici:

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

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

Antibiotici aminoglicosidici e diuretici:

come altre cefalosporine, il cefotaxime può potenziare gli effetti nefrotossici di farmaci nefrotossici come gli aminoglicosidi o i diuretici potenti (ad esempio furosemide).

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.

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.

In questi pazienti la funzione renale deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Il cefotaxime attraversa la barriera placentare. Studi condotti in varie specie animali non hanno evidenziato effetti teratogeni o embriotossici diretti o indiretti. Tuttavia, la sicurezza di cefotaxime non è stata determinata nella gravidanza umana e pertanto il farmaco non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il beneficio previsto non superi i potenziali rischi.

Allattamento:

Il cefotaxime passa nel latte materno, pertanto è consigliabile sospendere l'allattamento in caso di somministrazione del farmaco.

Non possono essere esclusi effetti sulla flora intestinale fisiologica del bambino allattato al seno che portano a diarrea, colonizzazione da parte di funghi lievito simili 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

In caso di reazioni avverse come capogiri o encefalopatia (che può includere convulsioni, confusione, alterazione della coscienza, disturbi del movimento), i pazienti non devono usare macchinari o guidare veicoli.

4.8 Effetti indesiderati

| Classificazione per sistemi ed organi | Molto comune ($\geq 1/10$) | Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) | Molto raro ($< 1/10000$) | Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|------------------------------|------------------------------------|--|--|----------------------------|---|
| Infezioni ed infestazioni | | | | | | Superinfezione (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | Leucopenia Eosinofilia Trombocitopenia | | | Insufficienza midollare Pancitopenia 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* |
| Patologie cardiache | | | | | | 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) Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) |
| Patologie renali ed urinarie | | | Diminuzione della funzione renale/aumento della creatinina (specialmente quando prescritto con aminoglicosidi) | | | Insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4) Nefrite interstiziale |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Dolore nel sito di iniezione (somministrazione) | | Febbre Reazioni infiammatorie nel sito di iniezione, incluse flebiti/tromboflebiti | | | Reazioni sistemiche alla lidocaina (somministrazione IM, poiché il solvente contiene lidocaina) |

| | | | | | | |
|--|-----|--|--|--|--|--|
| | IM) | | | | | |
|--|-----|--|--|--|--|--|

* Gli antibiotici beta-lattamici, incluso cefotaxime, predispongono il paziente al rischio di encefalopatia (che può includere convulsioni, confusione, alterazione della coscienza, disturbi del movimento), in particolare in caso di sovradosaggio o compromissione della funzionalità renale.

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 enterocolite che a volte può essere accompagnata da presenza di sangue nelle feci. Una forma particolare di enterocolite che si verifica con l'utilizzo di antibiotici è la colite pseudomembranosa (nella maggior parte dei casi dovuta a *Clostridium difficile*). 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 os. I farmaci inibitori della peristalsi sono controindicati.

Altre reazioni segnalate sono state indurimento e fragilità nella sede d'iniezione, vaginite da *Candida*, agitazione, confusione, astenia, sudorazione notturna.

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, sensazione di disagio articolare.

Patologie epatobiliari

Sono stati osservati 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.

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

Segni e sintomi

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

Vi è il rischio di encefalopatia in caso di somministrazione di antibiotici β -lattamici, compreso cefotaxime, in particolare in caso di sovradosaggio o compromissione renale.

Gestione

In caso di sovradosaggio cefotaxime deve essere sospeso e devono essere iniziati un trattamento di supporto, che includa misure atte ad accelerare l'eliminazione, e un

trattamento sintomatico degli effetti indesiderati (ad esempio convulsioni). Non esiste un antidoto specifico. I livelli sierici di cefotaxime possono essere ridotti con emodialisi. La dialisi peritoneale non è efficace nel rimuovere cefotaxime.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, cefalosporine, codice ATC: J01DD01

Il cefotaxime è un antibiotico a largo spettro, particolarmente attivo anche in presenza di β -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 i.m. 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. 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 i.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 a cani (i.m.) 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: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Si raccomanda di non miscelare ZIMANEL con soluzioni di sodio bicarbonato, con antibiotici, soprattutto aminoglicosidi, e con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

A confezione 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 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 flacone in vetro di 1° classe idrolitica, tappo di chiusura in gomma butilica e capsula di alluminio contenente 1,048 g di polvere + 1 cassetto in plastica contenente 1 fiala in vetro di 1° classe idrolitica da 4,0 ml di 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 è per uso intramuscolare e non deve mai essere impiegata per la somministrazione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PROGE FARM S.r.l. – Largo Donegani, 4/A – 28100 Novara

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n° 034426 015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31.01.2002

Data del rinnovo più recente: 31.01.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

.....

Agenzia Italiana del Farmaco