

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEFAMEZIN 250 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
CEFAMEZIN 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
CEFAMEZIN 1000 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
CEFAMEZIN 1000 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CEFAMEZIN 250 mg/2 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ogni flaconcino da 250 mg (uso i.m.) contiene:

Principio attivo: cefazolina sodica 262 mg pari a 250 mg di cefazolina.

Eccipiente con effetto noto:

1 mmol (20 mg) di sodio per flaconcino.

CEFAMEZIN 500 mg/2 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ogni flaconcino da 500 mg (uso i.m.) contiene:

Principio attivo: cefazolina sodica 524 mg pari a 500 mg di cefazolina.

Eccipiente con effetto noto:

1,1 mmol (o 25,3 mg) di sodio per flaconcino.

CEFAMEZIN 1000 mg/4 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ogni flaconcino da 1 g (uso i.m.) contiene:

Principio attivo: cefazolina sodica 1,048 g pari a 1 g di cefazolina.

Eccipiente con effetto noto:

2,2 mmol (o 50,6 mg) di sodio per flaconcino.

CEFAMEZIN 1000 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ogni flaconcino da 1 g (uso e.v.) contiene:

Principio attivo: cefazolina sodica 1,048 g pari a 1 g di cefazolina.

Eccipiente con effetto noto:

2,2 mmol (o 50,6 mg) di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per preparazione iniettabile:

1 Flaconcino da 250 mg + 1 fiala solvente da 2 ml

1 Flaconcino da 500 mg + 1 fiala solvente da 2 ml

1 Flaconcino da 1000 mg + 1 fiala solvente da 4 ml

USO INTRAMUSCOLARE

1 Flaconcino da 1000 mg + 1 fiala solvente da 10 ml

USO ENDOVENOSO

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CEFAMEZIN è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni sostenute da microrganismi sensibili come: infezioni dell'apparato respiratorio, infezioni genito-urinarie, infezioni ostetrico-ginecologiche, infezioni della pelle e dei tessuti molli, infezioni otorinolaringoiatriche, infezioni oftalmologiche, infezioni gastroenterologiche, infezioni epatobiliari, infezioni osteoarticolari, appendiciti, peritoniti, setticemie, endocarditi.

E' inoltre indicato per la profilassi e la terapia delle infezioni chirurgiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La posologia di CEFAMEZIN è di 1-3 g/die.

Popolazione pediatrica

La posologia di CEFAMEZIN è di 20-50 mg/kg/die.

In pazienti con insufficienza renale le dosi vanno aggiustate in funzione del grado di compromissione (vedi lo schema seguente).

Clearance creatinina (ml/min)	Dose iniziale	Dose di mantenimento	Intervallo approssimativo di dosaggio
0	500-1000 mg	metà dose iniziale	48 ore
5	500-1000 mg	metà dose iniziale	24 ore
10	500-1000 mg	metà dose iniziale	16 ore
15	500-1000 mg	metà dose iniziale	12 ore
20	500-1000 mg	metà dose iniziale	9-10 ore
25	500-1000 mg	metà dose iniziale	8 ore
30-50	500-1000 mg	uguale alla dose iniziale	16-24 ore
50-80	500-1000 mg	uguale alla dose iniziale	12 ore

Di solito CEFAMEZIN si somministra ogni 12 ore; in casi gravi è preferibile ripartire la dose giornaliera in 3 somministrazioni. Nel trattamento delle infezioni particolarmente gravi CEFAMEZIN è stato impiegato alla dose di 4-12 g/die nell'adulto e di 100 mg/kg/die nel bambino.

Modo di somministrazione

CEFAMEZIN può essere somministrato sia per via intramuscolare, sia per via endovenosa.

Somministrazione intramuscolare: sciogliere il contenuto di un flacone con il solvente annesso.

La fiala di solvente contenente anestetico, annessa alle confezioni da 1 g, 500 mg, 250 mg, deve essere usata esclusivamente per somministrazione intramuscolare.

Somministrazione endovenosa: CEFAMEZIN può essere somministrato per iniezione endovenosa diretta lenta (10 ml di soluzione in 3-5 minuti) per infusione endovenosa continua o intermittente.

Per la somministrazione endovenosa sciogliere il contenuto dei flaconi in acqua per preparazioni iniettabili oppure in:

acqua per preparazioni iniettabili oppure in soluzione glucosata, soluzione fisiologica, destrosio 5% e 10%, destrosio 5% + sodio cloruro 0,90%, destrosio 5% + sodio cloruro 0,45%, destrosio 5% + sodio cloruro 0,20%, destrosio 5% in soluzione di Ringer, Ringer, Ringer lattato, sodio bicarbonato 5%, invertosio 5% o 10%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La cefazolina è controindicata nei pazienti che abbiano manifestato in precedenza allergia alle cefalosporine o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico, come penicilline e altri antibiotici beta-lattamici.

CEFAMEZIN 250 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
CEFAMEZIN 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
CEFAMEZIN 1000 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

La fiala solvente annessa alle confezioni di CEFAMEZIN 250 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare, CEFAMEZIN 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare e 1000 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare contengono lidocaina, pertanto il prodotto è controindicato in caso di ipersensibilità alla lidocaina e agli anestetici locali di tipo amidico.

Controindicato nei prematuri e nei neonati al di sotto di 1 mese.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare la terapia con CEFAMEZIN occorre accertare che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso la cefazolina, le cefalosporine, la penicillina, altri antibiotici beta-lattamici o altri farmaci. E' verosimile l'esistenza di un'allergia crociata parziale tra le cefalosporine e le penicilline. E' stato riferito di pazienti che hanno avuto reazioni gravi (inclusa l'anafilassi) ad entrambe queste classi di farmaci. E' stato accertato, infatti, che pazienti allergici alla penicillina possono essere allergici ad altri antibiotici beta-lattamici comprese le cefalosporine.

Inoltre occorre accertare che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso la lidocaina o gli altri anestetici locali di tipo amidico.

Inoltre, per quanto rari, sono stati segnalati casi di pazienti che hanno presentato gravi reazioni di tipo anafilattico, specialmente dopo somministrazione di medicinali iniettabili.

Se dovessero verificarsi reazioni allergiche alla cefazolina, la somministrazione del farmaco deve essere interrotta ed il paziente deve essere trattato con farmaci appropriati (ad es. adrenalina ed altre amine pressorie, antistaminici o corticosteroidi).

Le cefalosporine dovrebbero essere usate con cautela nei pazienti con una storia di malattie gastrointestinali ed in particolare di colite. La terapia antibatterica può provocare lo sviluppo di germi non sensibili e, raramente, un'alterazione della normale flora del colon con possibile selezione di clostridi responsabili di colite pseudomembranosa. E' importante considerare questa patologia nella diagnosi differenziale dei pazienti che presentano diarrea dopo l'uso di un antibiotico. Colite pseudomembranosa è stata riportata durante terapia con quasi tutti gli antibiotici ad ampio spettro (inclusi i macrolidi, le penicilline semisintetiche e le cefalosporine); è quindi importante considerarne la diagnosi in pazienti che hanno diarrea durante antibiotico-terapia. La colite può variare da lieve a grave con rischio di morte del paziente. Le dovute misure di trattamento devono essere adottate nei casi di gravità moderata o severa. Nelle forme di media e grave entità il trattamento di elezione è rappresentato dalla vancomicina per uso orale integrato dalla somministrazione di fluidi, elettroliti e proteine. Casi lievi di colite pseudomembranosa possono regredire con l'interruzione del trattamento. L'uso contemporaneo di farmaci che favoriscono la stasi fecale deve essere assolutamente evitato.

Sono stati segnalati casi di disturbi della coagulazione in pazienti in trattamento con cefazolina. Un appropriato monitoraggio deve essere effettuato nel caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

La cefazolina somministrata in profilassi a pazienti sottoposti a interventi chirurgici a cuore aperto, potrebbe avere un effetto additivo a warfarin nel produrre ipoprotrombinemia.

In corso di trattamento con cefalosporine sono state segnalate positività dei test di Coombs (sia diretto che indiretto); ciò può verificarsi anche in neonati le cui madri hanno ricevuto cefalosporine prima del parto.

In pazienti con bassa escrezione urinaria dovuta ad insufficienza renale, il dosaggio giornaliero di cefazolina deve essere opportunamente ridotto (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con sospetta patologia renale, in particolare, un'attenta valutazione della funzione renale, clinica e di laboratorio, deve essere condotta prima e durante la terapia con cefalosporine. Gli effetti nefrotossici sono più probabili nei

pazienti di età superiore a 50 anni, in quelli con precedenti patologie renali e nel caso di concomitanti somministrazioni di altri farmaci nefrotossici (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti sottoposti a dialisi peritoneale (es. dialisi peritoneale ambulatoriale continua, oppure dialisi peritoneale ciclica continua), la presenza di cefazolina nell'organismo è fortemente influenzata dalla velocità di flusso del liquido dializzato. L'aumento della velocità del fluido dializzato a valori > 5,50 ml/minuto in pazienti in dialisi peritoneale conduce a un aumento dell'eliminazione di cefazolina dall'organismo.

Si sconsiglia la somministrazione intratecale di CEFAMEZIN. A seguito di somministrazione intratecale di cefazolina sono stati riportati casi di gravi tossicità a livello del sistema nervoso centrale, incluse convulsioni.

In caso di infezioni, il microrganismo responsabile dovrebbe sempre essere isolato e la terapia antibatterica dovrebbe essere basata su test di sensibilità condotti su campioni raccolti prima dell'inizio della terapia.

La sensibilità alla cefazolina deve essere confermata con metodi standardizzati a livello europeo e internazionali sia tramite sistemi automatici che manuali. La terapia con cefazolina può comunque essere iniziata in attesa dei risultati di queste analisi. Prima di impiegare CEFAMEZIN in associazione con altri antibiotici, dovrebbero essere attentamente valutati le relative interazioni, controindicazioni, avvertenze, precauzioni ed effetti indesiderati.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con i risultati di alcune prove di laboratorio causando falsa positività della glicosuria con i metodi di Benedict, Fehling e "Clinitest", ma non con i metodi enzimatici (vedere paragrafo 4.5).

Sono state segnalate, in corso di trattamento con cefalosporine, positività dei test di Coombs (talora false). Nei pazienti con ipertensione o insufficienza cardiaca si dovrebbe tener conto del contenuto di sodio della soluzione iniettabile.

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

CEFAMEZIN contiene sodio

CEFAMEZIN 250 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è praticamente "senza sodio".

CEFAMEZIN 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene 1,1 mmol (o 25,3 mg) di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

CEFAMEZIN 1000 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare e CEFAMEZIN 1000 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso contengono 2,2 mmol (o 50,6 mg) di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La concomitante somministrazione di Probenecid può ridurre l'escrezione renale delle cefalosporine, i cui livelli ematici risulterebbero perciò aumentati e persisterebbero più a lungo.

Una reazione falsamente positiva per la glicosuria può verificarsi impiegando le soluzioni di Benedict o di Fehling, o con le compresse di "Clinitest"; ciò non si verifica con i test enzimatici, come il Clinistix® ed il Tes-tape® (cartina per la determinazione della glicosuria).

Farmaci nefrotossici - l'uso concomitante di farmaci nefrotossici come aminoglicosidi, colistina, polimixina B o vancomicina può aumentare il rischio di nefrotossicità con alcune cefalosporine e probabilmente dovrebbe essere evitato, se possibile.

Alcool - non sono stati riportati effetti disulfiram-simili in pazienti che hanno assunto alcool durante il trattamento con cefazolina.

Altri antibatterici - studi in vitro indicano che aminoglicosidi, penicilline o cloramfenicolo possono avere un effetto additivo o sinergico sull'attività antibatterica delle cefalosporine verso alcuni microrganismi.

Anticoagulanti orali.

Le cefalosporine molto raramente possono portare a disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.4).

Se è necessaria la co-somministrazione di anticoagulanti orali o eparina a dosi elevate, il tempo di protrombina o il rapporto internazionale normalizzato devono essere attentamente monitorati nel caso di aggiunta o sospensione di cefazolina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati effettuati su donne gravide per cui questo farmaco, durante la gravidanza, dovrebbe essere usato solo in casi di effettiva necessità.

La somministrazione di cefazolina prima dell'intervento di parto cesareo determina livelli ematici nel cordone ombelicale variabili da 1/4 a 1/3 delle concentrazioni ematiche presenti nella madre. La cefazolina non sembra capace di procurare effetti collaterali sul feto.

In ogni caso la cefazolina può essere somministrata soltanto dopo la legatura del cordone ombelicale.

Allattamento

La cefazolina è presente in concentrazioni bassissime nel latte materno: è bene comunque usare cautela nel somministrare la cefazolina a donne in allattamento.

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

CEFAMEZIN non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità: orticaria, prurito, eruzioni cutanee (maculopapulari, eritematose o morbilliformi), febbre e brividi, reazioni simil malattia da siero (febbre, orticaria, artralgia, edema e linfadenopatia), eosinofilia, artralgia, edema, eritema, prurito anale e genitale, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa.

Le reazioni di ipersensibilità si verificano nei pazienti con una storia di allergia, in particolare verso la penicillina.

Raramente sono state riportate reazioni anafilattiche: gravi reazioni acute e generalizzate caratterizzate da dispnea, spesso seguita da collasso cardiovascolare o da shock, manifestazioni cutanee (essenzialmente prurito ed orticaria con o senza angioedema) e gastrointestinali (nausea, vomito, dolori addominali crampiformi e diarrea).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Nel 3% e oltre dei pazienti trattati con una cefalosporina è riscontrabile un test di Coombs, diretto ed indiretto, positivo.

Raramente e in forma lieve e transitoria, neutropenia, eosinofilia, trombocitemia o trombocitopenia e leucopenia. Sono state riferite anemia e agranulocitosi, così come anemia aplastica, pancitopenia, anemia emolitica ed emorragia.

Patologie epatobiliari

Aumento di transaminasi (AST/SGOT, ALT/SGPT), fosfatasi alcalina, lattico deidrogenasi (LDH), gamma-glutamiltanspeptidasi (GGTP) o bilirubina e disfunzioni epatiche, compresa la colestasi. Questi effetti sono generalmente lievi e scompaiono con la sospensione della terapia.

Patologie renali e urinarie

Occasionalmente, aumento transitorio di azotemia e creatininemia.
Raramente, insufficienza renale acuta associata a nefrite interstiziale.

Patologie gastrointestinali

Gli effetti indesiderati di più frequente riscontro dopo somministrazione orale di cefalosporine sono: nausea, vomito, diarrea e candidiasi orale (mughetto). Generalmente sono lievi e transitori ma raramente possono essere tali da richiedere la sospensione del farmaco. Altri effetti osservati sono: dolore addominale, tenesmo, dispepsia, glossite e pirosi gastrica.

Durante e dopo l'antibiotico-terapia può manifestarsi la sintomatologia della colite pseudomembranosa.

Gli effetti gastrointestinali delle cefalosporine possono verificarsi anche dopo somministrazione intramuscolare.

Raramente, durante il trattamento con cefalosporina o dopo la sua sospensione, è stata riferita la comparsa di colite pseudomembranosa causata da clostridi antibiotico-resistenti produttori di tossine (es. *C. difficile*); alcuni casi letali sono stati riportati.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni locali sono piuttosto comuni con alcune cefalosporine: dolore, indurimento dei tessuti e dolorabilità dopo somministrazione intramuscolare, alcune volte con edema in durativo. Flebiti in corrispondenza della sede di iniezione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Senso di costrizione toracica.

Patologie del sistema nervoso

Dopo somministrazione intramuscolo è possibile la comparsa di vertigini, cefalea, malessere, stanchezza.

Infezioni ed infestazioni

Moniliasi e vaginite, con prurito in sede genitale ed anale.

Questi fenomeni collaterali richiedono l'adozione delle necessarie misure terapeutiche e l'attenta considerazione del medico che, se del caso, deciderà sull'opportunità di interrompere il trattamento.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Segni e sintomi di tossicità per sovradosaggio di cefazolina possono includere: dolore, infiammazione e flebite nel sito di iniezione, senso di mancamento, parestesie, cefalea. Il sovradosaggio con alcune cefalosporine può scatenare convulsioni, particolarmente in pazienti con insufficienza renale nei quali può verificarsi un accumulo del farmaco. Alterazioni dei parametri di laboratorio: aumento della creatininemia, dell'azotemia, degli enzimi epatici e della bilirubina, positività al test di Coombs, trombocitosi, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia ed allungamento del tempo di protrombina.

Trattamento

Nel trattamento del sovradosaggio, considerare sempre la possibilità che possa trattarsi di sovradosaggi multipli, di interazione tra farmaci o di una particolare farmacocinetica nel paziente.

Se insorgono convulsioni, interrompere immediatamente la somministrazione del farmaco e, se clinicamente indicato, effettuare una terapia anticonvulsivante.

Garantire la pervietà delle vie aeree del paziente e sostenere la ventilazione e la perfusione.

Monitorare attentamente e mantenere, entro limiti accettabili, i segni vitali del paziente, l'emogasanalisi, gli elettroliti sierici, ecc...

In casi di grave sovradosaggio, specialmente nel paziente con insufficienza renale, può essere utile l'impiego combinato dell'emodialisi e dell'emoperfusione, dopo il fallimento di terapie più conservative. Non esistono, comunque, dati certi a supporto dell'efficacia di tale approccio terapeutico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: cefalosporine di prima generazione, codice ATC: J01DB04.

Attività antibatterica. La cefazolina agisce inibendo la sintesi della parete cellulare batterica. La sua azione di tipo battericida si esplica su numerosi germi Gram-positivi e Gram-negativi, in particolare: *Staphylococcus aureus* (penicillino-sensibili e penicillino-resistenti), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*.

In caso d'infezioni dei fluidi corporei sostenute da ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA), cefazolina può essere impiegata come farmaco di prima scelta associata a un aminoglicoside. Tuttavia, in alcune circostanze come ad esempio in caso di sviluppo di peritonite correlata a dialisi peritoneale, i ceppi di *Staphylococcus* MSSA possono sviluppare la formazione di biofilm grazie alla presenza della superficie sintetica dei cateteri utilizzati per la dialisi. Una volta che il biofilm si è formato, i ceppi MSSA vanno incontro a modifiche della loro struttura e questo richiede concentrazioni molto più alte di antibiotico per inibire la loro proliferazione. I batteri modificati possono diventare resistenti a cefazolina e la valutazione della loro sensibilità al farmaco mediante i metodi classici per la determinazione della minima concentrazione inibente (MIC) può risultare inadeguata per una corretta stima della reale concentrazione di antibiotico utile per inibire il biofilm. In tal caso, è necessario eseguire la determinazione della minima concentrazione inibente il biofilm (Minimum Biofilm Eradication Concentration - MBEC) presso laboratori che siano esperti nell'esecuzione di questa tecnica in vitro.

Cefazolina è eliminata prevalentemente per via renale e, quando è somministrata contemporaneamente a probenecid, quest'ultimo ne riduce l'eliminazione in quanto compete per l'escrezione tubulare renale. Questo effetto può essere utilizzato in modo proficuo in casi selezionati per aumentare le concentrazioni di cefazolina nel siero.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrata per via parenterale nell'uomo, la cefazolina raggiunge rapidamente i massimi livelli ematici e si mantiene in concentrazioni utili per 8-12 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 60-80%. Cefazolina è rilevabile in concentrazioni efficaci in molti tessuti ed organi come polmoni, tonsille, parete colecistica, appendice.

Cefazolina raggiunge livelli elevati (circa la metà di quelli ematici) nella bile e nel liquido sinoviale. In uno studio di farmacocinetica condotto mediante somministrazione per infusione endovenosa continua su 7 pazienti adulti, la percentuale della frazione libera nel fluido interstiziale (17,5%) è risultata simile alla percentuale della frazione libera plasmatica non legata alle sieroproteine (26,6%), quando la misurazione avviene allo *steady-state*. Nello studio, il rapporto fra concentrazione libera interstiziale/concentrazione libera plasmatica è stato di 0,84.

Cefazolina diffonde invece scarsamente nel liquor e in maniera trascurabile nel latte. La sua emivita biologica è di 1,8-2 ore e l'eliminazione è prevalentemente urinaria, raggiungendo il 70-80% della dose

alla 24^a ora. Le massime concentrazioni urinarie di antibiotico sono dell'ordine di 2400 mcg/ml e 4000 mcg/ml rispettivamente dopo l'iniezione i.m. di 500 mg e 1 g.

In pazienti sottoposti a dialisi peritoneale (es. dialisi peritoneale ambulatoriale continua oppure dialisi peritoneale ciclica continua), la farmacocinetica di CEFAMEZIN è fortemente influenzata dalla velocità di flusso del liquido dializzato. L'aumento della velocità del fluido dializzato a valori > 5,50 ml/minuto in pazienti in dialisi peritoneale conduce a un aumento della clearance corporea totale, diminuzione dell'emivita d'eliminazione plasmatica e diminuzione dell'emivita d'eliminazione peritoneale di CEFAMEZIN. Pertanto, le dosi di farmaco dovrebbero essere riconsiderate per evitare situazioni di sottodosaggio e conseguenti fallimenti terapeutici. Inoltre, in pazienti con peritoniti secondarie a dialisi peritoneale, la velocità del flusso del liquido dializzato dovrebbe essere mantenuta a valori <5,50 ml/minuto prima dell'inizio di una terapia antibiotica con CEFAMEZIN (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati della tossicità acuta, studiata in varie specie animali e per diverse vie di somministrazione indicano che CEFAMEZIN è privo di effetto tossico alle dosi terapeutiche. Con somministrazioni prolungate per os ed endovena a ratti e a cani, il farmaco è stato ben tollerato a tutte le dosi e non ha provocato alterazioni a carico dei vari organi. Inoltre CEFAMEZIN non ha indotto effetti embriotossici e teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni fiala solvente per somministrazione intramuscolare contiene:

Lidocaina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili

Ogni fiala solvente per somministrazione endovenosa contiene:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

E' stata riscontrata incompatibilità fisico-chimica con antinfiammatori non steroidei appartenenti al gruppo dei derivati dell'acido fenil-propionico.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 24 mesi

Previa ricostituzione del prodotto: dopo la preparazione estemporanea, la soluzione è stabile per 24 ore a temperatura ambiente e per 96 ore se conservata in frigorifero (5°C).

Il preparato ricostituito è una soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto va conservato nella scatola di cartone fino al momento dell'uso.

Nelle soluzioni si può formare un deposito cristallino: per riottenere la soluzione limpida riscaldare la fiala nel cavo della mano o in acqua tiepida.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro con chiusura in gomma/alluminio contenente cefazolina e fiala in vetro contenente solvente.

1 flaconcino da 250 mg + 1 fiala solvente da 2 ml

1 flaconcino da 500 mg + 1 fiala solvente da 2 ml

1 flaconcino da 1000 mg + 1 fiala solvente da 4 ml

VIA INTRAMUSCOLARE

1 flaconcino da 1000 mg + 1 fiala solvente da 10 ml
VIA ENDOVENOSA

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PFIZER ITALIA S.r.l.
Via Isonzo, 71- 04100 Latina

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

022662011 "1000 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flaconcino 1000 mg + 1 fiala solvente 4 ml

022662062 "500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flaconcino 500 mg + 1 fiala solvente 2 ml

022662098 "250 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flaconcino 250 mg + 1 fiala solvente 2 ml

022662124 "1000 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso" 1 flaconcino 1000 mg + 1 fiala solvente 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 novembre 1972

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO