#### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. <u>COMPOSIZIONE QUALI - QUANTITATIVA</u>

#### **Principio attivo**

Ogni flaconcino di polvere contiene:

Cefazolina sale sodico g 1,048

(pari a Cefazolina g 1)

Eccipiente con effetto noto: 46 mg di sodio (2mEq) per grammo di principio attivo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile **uso** intramuscolare

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cefazil è indicato nel trattamento delle infezioni delle vie respiratorie, del tratto genito-urinario, della cute e dei tessuti molli, delle ossa e delle articolazioni; è inoltre indicato nelle setticemie ed endocarditi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Posologia** 

Adulti

Le dosi giornaliere di Cefazil variano a seconda della gravità della malattia e sono comprese tra 1 e 3 grammi.

Insufficenza renale

In pazienti con insufficienza renale le dosi vanno ridotte in funzione del grado di compromissione, sulla base dei valori della *clearance* della creatinina, secondo lo schema seguente:

Clearance della Creatinina (ml/min)	Dose iniziale	Dose di mantenimento	Intervallo Approssimativ o di dosaggio
0	500-1000 mg	metà della dose iniziale	48 ore
5	500-1000 mg	metà della dose iniziale	24 ore
10	500-1000	metà della dose iniziale	16 ore
15	mg 500-1000	metà della dose	12 ore
20	mg 500-1000	iniziale metà della dose	9 -10 ore
25	mg 500-1000 mg	iniziale metà della 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

#### Popolazione pediatrica

Il medicinale è controindicato nei prematuri e nei neonati al di sotto del mese di età (vedere paragrafo 4.3).

Inoltre, nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Le dosi sono comprese tra 20 e 50 mg/kg di peso corporeo.

#### Modo di somministrazione

#### Somministrazione intramuscolare

Per via intramuscolare il prodotto può essere somministrato ogni 12 ore, Tuttavia nei casi gravi è preferibile ripartire la dose giornaliera in 3 o 4 somministrazioni.

La polvere contenuta nel flacone va sciolta estemporaneamente con la fiala solvente fornita con la confezione. La fiala di solvente

deve essere impiegata esclusivamente per iniezione intramuscolare.

#### Somministrazione endovenosa

Se, per la terapia d'attacco ed nei casi gravi, si decide di impiegare Cefazil in fleboclisi o per iniezione endovenosa lenta, la polvere del flacone va sciolta estemporaneamente in acqua distillata, soluzione fisiologica o soluzione glucosata.

Non utilizzare la fiala solvente acclusa alla confezione.

La soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione.

#### 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.

La fiala solvente annessa alla confezione contiene 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 di impiego

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

possono essere allergici ad altri antibiotici beta-lattamici comprese le cefalosporine.

Occorre anche accertare che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso la lidocaina o gli altri anestetici locali di tipo amidico. Per quanto rari, infine, 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 membranosa. E'importante pseudo considerare patologia nella diagnosi differenziale dei pazienti presentano diarrea durante o dopo l'uso di un antibiotico. Colite pseudo membranosa è stata riportata durante terapia con quasi tutti gli antibiotici ad ampio spettro (inclusi i macrolidi, le penicilline semisintetiche e le cefalosporine). La colite può variare da lieve a molto grave, con rischio di morte del paziente. Le dovute misure di trattamento devono essere adottate nei casi di gravità moderata o severa. Casi lievi di colite pseudo membranosa possono regredire con l'interruzione del trattamento. 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. 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 effettuato caso essere di di somministrazione concomitante anticoagulanti. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono necessari aggiustamenti del dosaggio essere degli anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

In corso di trattamento con cefalosporine sono state segnalate positività dei test di Coombs (sia diretto che indiretto), talora false; 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).

Cefazil non deve essere somministrato per via intratecale. A seguito di somministrazione intratecale di cefazolina, infatti, 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 (dischi antibiogramma contenenti 30  $\mu$ g di principio attivo-Test di Kirby Bauer).

La terapia con cefazolina può comunque essere iniziata in attesa dei risultati di queste analisi. Prima di impiegare Cefazil 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).

Cefazil contiene 46 mg di sodio (2mEq) per grammo di sostanza. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

# 4.5 <u>Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni</u>

#### Probenecid

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

#### 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 , se possibile, dovrebbe essere evitato.

#### 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 (INR) devono essere attentamente monitorati nel caso di aggiunta o sospensione di cefazolina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti.

#### Contraccettivi orali

Cefazolina può influenzare l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Per questo motivo metodi contraccettivi alternativi sono consigliati in aggiunta ai contraccettivi ormonali durante il trattamento con cefazolina.

#### Interazioni di laboratorio

Una reazione falsamente positiva per la glicosuria può verificarsi impiegando le soluzioni di Bendict 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).

#### 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 e sotto diretto controllo del medico.

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 che allattano al seno. Tuttavia, se si manifesta diarrea o candidosi nel neonato durante l'allattamento, la madre deve interrompere l'allattamento oppure il trattamento con cefazolina.

#### 4.7 <u>Effetti sulla capacità di guidare e di usare di macchinari</u>

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per classificazione sistemica organica (SOC).

#### Disturbi del sistema immunitario

Orticaria, prurito, eruzioni cutanee (maculopapulari, eritematose o morbilliformi), febbre e brividi, reazioni simil malattia da siero (febbre, orticaria, artralgia, edema e linfoadenopatia), 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.

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 positivo, diretto ed indiretto..

In forma lieve e transitoria, neutropenia, eosinofilia, trombocitemia o trombocitopenia e leucopenia. Sono stato 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-

glutamiltranspeptidasi (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

Aumento transitorio di azotemia e creatininemia.

Insufficienza renale acuta associata a nefrite interstiziale.

#### Patologie gastrointestinali

Gli effetti indesiderati di più frequente riscontro dopo somministrazione orale di cefalosporine sono: nausea, vomito e 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.

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

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

<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>

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.

<u>Patologie del sistema nervoso</u>

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

Infezioni ed infestazioni

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

Gli effetti indesiderati sopra elencati possono richiedere l'adozione delle necessarie misure terapeutiche e l'attenta considerazione del medico che, se del caso, dovrà decidere 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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

#### 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 e ogni altro parametro ritenuto rilevante.

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. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### 5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterico per uso sistemico. Cefalosporina di prima generazione.

Codice ATC: J01DB04

La cefazolina è un antibiotico semisintetico dotato di uno spettro d'azione particolarmente ampio, chimicamente è il sale sodico dell'acido 7-[1-(1H)-tetrazolilacetamido]-3- [2(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil] $\triangle$  -3-cefem-4-carbossilico.

Il contenuto di sodio è di 46 mg (2m Eq) per grammo di sostanza .

Per quanto riguarda la sua attività antibatterica si è potuto evidenziare un marcato effetto verso i Gram-positivi compresi quelli resistenti alla penicillina e con un'azione, sebbene meno intensa, anche verso i Gram-negativi, in particolare: Staphylococcus aureus (penicillino sensibili e penicillino resistenti), Streptococcus viridans, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus epidermidis, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Proteus mirabilis. E' invece inattiva contro la maggioranza dei ceppi di Proteus vulgaris e Pseudomonas aeruginosa.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di farmacocinetica in diverse specie di animali (ratti maschi adulti e conigli maschi adulti) hanno dimostrato buona

tollerabilità alla somministrazione prolungata di cefazolina. La sua somministrazione per via parenterale ha raggiunto rapidamente i massimi livelli ematici e si è mantenuta a concentrazioni utili per 8-12 ore. La cefazolina è risultata presente in concentrazioni efficaci in molti tessuti ed organi come ad esempio polmoni, tonsille, parete colecistica, appendice. Elevati livelli di cefazolina sono stati anche riscontrati nella bile e nel liquido sinoviale (circa la metà di quelli ematici).

L'antibiotico non supera la barriera ematoencefalica. Il passaggio nella secrezione lattea è molto scarso.

La cefazolina viene eliminata prevalentemente per via urinaria, senza subire modificazioni: nelle prime 6 ore viene escreto circa il 60% della dose somministrata; entro le 24 ore la quantità di antibiotico eliminata raggiunge il 70-80%.

L'iniezione di cefazolina nel volontario sano (0,5~g) induce la comparsa di un picco ematico a 45 minuti dalla somministrazione (Paradelis et al.1977) con livelli di 31,52  $\mu$ g/ml; l'emivita della cefazolina è di 2,07 ore ed il legame con le proteine plasmatiche dell'82%. Il recupero urinario della cefazolina è del 73,3%.

L'iniezione endovenosa (0,5 e 1 g) di cefazolina (Bergan T. 1977) induce livelli ematici superiori a quelli osservati con altre cefalosporine, con un AUC per la dose di 0,5 g di 178,2  $\mu$ g/h/ml e per la dose di 1 g di 349,5  $\mu$ g/h/ml. Poichè la penetrazione dell'antibiotico nei siti di infezione è direttamente proporzionale all'AUC, questi dati conferiscono alla cefazolina un interessante aspetto terapeutico.

Un altro dato significativo (Bergan T.1977) è l'elevato indice di trasporto dal compartimento centrale al compartimento periferico ( $K_{12}$ ): il valore superiore a 1,0 osservato per ciò che riguarda il rapporto  $K_{12}/K_{21}$  indica che una significativa quantità di cefazolina è presente dopo somministrazione e.v. nel compartimento extravasale. Le favorevoli caratteristiche di biodisponibilità della cefazolina sono state confermate da Cahn (Cahn et al. 1974).

La cefazolina si concentra nella bile con livelli molto simili a quelli riscontrati nel plasma (pazienti sottoposti a drenaggio biliare), (Ratzan et al. 1974) ed è quindi in grado di esplicare una efficace azione antibatterica.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La cefazolina impiegata in più specie di animali per somministrazione intramuscolare ed intraperitoneale a dosi fino a mg 300/kg non ha provocato alcuna variazione del normale comportamento, nè casi di decesso. La somministrazione di cefazolina al ratto durante la gravidanza non ha dato luogo ad alcuna alterazione fetale.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni fiala solvente da 4 ml per somministrazione intramuscolare contiene:

- Lidocaina cloridrato
- 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

La specialità, a confezionamento integro e correttamente conservata, ha una validità di 3 anni. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dopo la ricostituzione con il suo solvente, deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere superiori a 24 °C ore a 2° - 8° C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto va conservato a temperatura ambiente in luogo fresco e asciutto.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito , vedere paragrafo 6.3.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto è confezionato in flaconcini di vetro bianco neutro per il liofilizzato e fiale di vetro bianco neutro per il solvente La specialità è confezionata in scatole di cartone litografato con foglio illustrativo contenenti 1 flaconcino + 1 fiala solvente.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per ottenere la soluzione da iniettare, si aggiunga al flaconcino contenente la polvere il liquido della fiala solvente presente nella stessa confezione, e si agiti fino a completa soluzione.

# 7. <u>TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN</u> <u>COMMERCIO</u>

ITALFARMACO S.p.A.. - V.le F. Testi, 330 - Milano

## 8. <u>NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN</u> <u>COMMERCIO</u>

A.I.C. n° 023916051

### 9. <u>DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO</u> <u>DELL'AUTORIZZAZIONE</u>

Autorizzazione 28/12/1982 Rinnovo 01/06/2010

#### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO