

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DARDUM 1 g/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:

Cefoperazone sale sodico pari a Cefoperazone 1 g

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da gram-negativi difficili o da flora mista con presenza di gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici.

In particolare, DARDUM, trova indicazione nelle suddette infezioni in pazienti defedati e/o immunodepressi.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti:*

2-4 g/die in due somministrazioni uguali, equidistanziate (ogni 12 ore). Nelle infezioni particolarmente gravi, fino a 8 g/die in due dosi uguali. Sono stati somministrati fino a 12 g/die suddivisi in tre somministrazioni uguali, ogni 8 ore.

Nei nefropatici con filtrato glomerulare <18 ml / min o con creatininemia >3,5 mg/100 ml, è consigliabile non superare i 4 g/die.

##### *Bambini:*

50-200 mg/kg/ die suddivisi in 2 (ogni 12 ore) o più somministrazioni, in caso di necessità.

##### Modo di somministrazione

##### *Somministrazione intramuscolare*

Le fiale di DARDUM per uso intramuscolare 1 g, vanno disciolte con la fiala solvente (annessa alla confezione) contenente 3 ml di soluzione di lidocaina cloridrato allo 0,5%. Per preparare le soluzioni da iniettare per via intramuscolare, si può utilizzare anche acqua sterile per iniezioni. Quando si voglia somministrare il farmaco in concentrazioni superiori ai 250 mg/ml, le soluzioni devono essere preparate usando lidocaina cloridrato 0,5%. La somministrazione va effettuata mediante iniezione intramuscolare profonda a livello di masse muscolari voluminose, quali i glutei o la faccia anteriore delle cosce. Per la presenza della lidocaina la soluzione ricostituita si presenta lattescente.

Agitare energicamente prima dell'uso.

### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità già nota verso le cefalosporine (e verso la lidocaina per le preparazioni che la contengono), al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi e talvolta letali sono state riferite in pazienti in terapia con antibiotici betalattamici o cefalosporine. Tali reazioni si verificano più frequentemente in individui con anamnesi di reazioni di ipersensibilità a diversi allergeni.

Prima di iniziare la terapia con il cefoperazone occorre pertanto accertare con precisione se il paziente abbia in precedenza presentato reazioni di ipersensibilità alle cefalosporine, alla penicillina o ad altri farmaci. Il prodotto va somministrato con cautela ai pazienti sensibili alla penicillina. Gli antibiotici vanno somministrati con cautela a tutti quei pazienti che hanno presentato forme di allergia, in particolar modo nei confronti dei farmaci.

Se si verifica una reazione allergica, il farmaco va sospeso e occorre istituire una terapia adeguata. Reazioni anafilattoidi gravi richiedono l'immediato trattamento di emergenza con adrenalina. Al paziente si dovranno somministrare ossigeno, steroidi per via endovenosa e occorrerà istituire appropriate misure di gestione delle vie aeree, intubazione compresa, a seconda dell'indicazione.

#### Uso in presenza di insufficienza epatica

Il cefoperazone viene escreto per la maggior parte nella bile. Nei pazienti con malattie epatiche e/o ostruzione biliare l'emivita serica del cefoperazone è generalmente prolungata e l'escrezione urinaria del farmaco aumentata. Anche in presenza di grave disfunzione epatica, si ottengono concentrazioni terapeutiche di cefoperazone nella bile e si osserva un aumento dell'emivita compreso tra due e quattro volte.

In assenza di concomitante insufficienza renale si possono somministrare negli adulti 2 g/die, suddivisi in due somministrazioni, senza rischio di accumulo. Per posologie superiori a 2 g/die è necessario monitorare le concentrazioni sieriche del farmaco. Nei pazienti affetti contemporaneamente da insufficienza epatica e renale sarà opportuno rinunciare all'impiego di Cefoperazone.

La somministrazione concomitante di cefalosporine e aminoglicosidi può determinare effetti nefrotossici.

#### Osservazioni generali

Con cefoperazone sono stati riportati gravi casi di emorragia, compresi decessi. Le persone a rischio sono pazienti con scarsa dieta, stati di malassorbimento e pazienti sottoposti a regimi di alimentazione per via endovenosa prolungati.

Questi pazienti devono essere monitorati per escludere segni di sanguinamento, trombocitopenia e ipotrombocitopenia. Il cefoperazone deve essere interrotto in presenza di sanguinamento persistente senza che vengano identificate spiegazioni alternative.

Come con altri antibiotici, l'uso prolungato di cefoperazone può facilitare lo sviluppo di organismi resistenti. Pertanto, durante il trattamento, i pazienti vanno tenuti sotto osservazione. Analogamente ad altri potenti agenti sistemici, anche nel caso del cefoperazone, se assunto per lunghi periodi, si consiglia il controllo periodico dei vari apparati per evidenziare eventuali disfunzioni; in particolare, si consiglia di verificare la funzionalità del sistema renale, epatico ed ematopoietico. Tale precauzione è

particolarmente importante nei neonati, specie in quelli nati prematuramente, e nei bambini piccoli in generale.

Diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) è stata osservata con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, ivi compreso il cefoperazone, con sintomi che possono variare per gravità dalla diarrea lieve alla colite mortale. La terapia con antibatterici altera la normale flora del colon, consentendo la crescita del *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo di CDAD. Ceppi di *C. difficile* che producono l'ipertossina sono la causa di un aumento della morbosità e mortalità, dato che tali infezioni non rispondono alla terapia antimicrobica e possono richiedere una colecistectomia. La possibile presenza di CDAD va quindi presa in considerazione in tutti i pazienti che accusano diarrea dopo l'uso di antibiotici. In questi casi è necessario disporre di un'anamnesi dettagliata, dato che è noto che la CDAD può verificarsi fino a due mesi dopo la somministrazione degli antibiotici.

#### Popolazione pediatrica

Il cefoperazone è stato utilizzato efficacemente nei bambini. Tuttavia il suo impiego nei prematuri e nei neonati non è stato oggetto di vasto studio. Per questo motivo nel trattamento di prematuri e neonati occorre considerare bene i potenziali rischi e benefici prima di iniziare la terapia.

Nei neonati con ittero nucleare, il cefoperazone non rimuove la bilirubina dai siti di legame delle proteine plasmatiche.

Le soluzioni contenenti lidocaina non possono essere utilizzate nei bambini al di sotto dei 30 mesi di età.

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

Se il Cefoperazone viene impiegato in associazione con aminoglicosidi è necessario il monitoraggio della funzionalità renale durante il trattamento. I due farmaci non vanno miscelati nella stessa siringa e devono essere iniettati in sedi diverse, dato che tra essi esiste un'incompatibilità di ordine chimico-fisico (vedere paragrafo 6.2 Incompatibilità).

#### Alcolici

Una reazione disulfiram-like caratterizzata da arrossamento del volto, sudorazione, mal di testa e tachicardia è stata riportata in relazione al consumo di alcolici durante la somministrazione di cefoperazone, ma anche a distanza di cinque giorni. Una reazione simile è stata osservata con alcune altre cefalosporine e i pazienti dovrebbero pertanto essere avvertiti di usare cautela nel consumo di alcolici durante la terapia con cefoperazone. Nei pazienti alimentati artificialmente per via orale o parenterale, occorre evitare le soluzioni contenenti etanolo.

#### Interazioni con i test di laboratorio

Si può verificare una falsa positività della glicosuria, se si impiegano i reattivi di Benedict o di Fehling.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Gli studi sulla riproduzione effettuati sui topi, i ratti e le scimmie, a dosi fino a 10 volte la dose umana non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità o effetti teratogeni. Non

sono stati tuttavia effettuati studi adeguati e ben controllati su donne incinte. Pertanto, visto che gli studi riproduttivi eseguiti sull'animale non hanno sempre valore predittivo riguardo alla risposta nell'uomo, il farmaco dovrebbe essere utilizzato in gravidanza solo se effettivamente indispensabile.

#### Allattamento

Il cefoperazone viene escreto nel latte materno solo in piccola quantità. Anche se il cefoperazone passa al latte materno solo in piccola quantità, si consiglia cautela nella somministrazione del cefoperazone alle madri che allattano.

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

Le esperienze cliniche con il cefoperazone indicano che è improbabile che il farmaco influisca negativamente sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchine.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Ipersensibilità: Come per tutte le cefalosporine, anche nel caso del cefoperazone le reazioni di ipersensibilità si manifestano come eruzione maculopapulare, orticaria, eosinofilia e febbre da farmaco. È più probabile che queste reazioni avvengano in pazienti con precedente anamnesi di allergie, in particolare nei confronti della penicillina.

Disturbi ematici e linfatici: Sono stati riferiti casi di modesta diminuzione dei neutrofili. Come per altri betalattamici, con la somministrazione prolungata, si può sviluppare neutropenia reversibile. In alcuni soggetti, durante il trattamento con cefalosporine, si è osservata una falsa positività al test di Coombs diretto. È stata riferita una diminuzione dell'emoglobina o dell'ematocrito in linea con i dati pubblicati in letteratura su altre cefalosporine. Sono state altresì riportate eosinofilia transitoria e iperprotrombinemia (vedi paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

Disturbi epatobiliari: è stato registrato un temporaneo aumento dei livelli di ALT, AST e della fosfatasi alcalina.

Disturbi gastrointestinali: è stata segnalata una modificazione dell'alvo (feci molli o diarrea). Per la maggior parte si trattava di casi lievi o di modesta gravità. In ogni caso tali sintomi rispondevano alla terapia sintomatica o cessavano alla sospensione della terapia antibiotica.

Reazioni locali: il cefoperazone è ben tollerato per somministrazione intramuscolare. Occasionalmente può manifestarsi dolore transitorio dopo la somministrazione i.m.. Come con altre cefalosporine, quando il cefoperazone viene somministrato tramite catetere endovenoso, alcuni pazienti sviluppano flebite nel sito di infusione.

Nel corso del periodo di farmacovigilanza successivo alla commercializzazione del prodotto, sono stati riferiti i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Disturbi del sistema immunitario: reazione allergica, reazione anafilattoide (incluso lo shock).

Disturbi epatobiliari: ittero

Disturbi gastrointestinali: colite pseudomembranosa, vomito.

Disturbi del sistema ematico e linfatico: emorragia (non altrimenti specificata), trombocitopenia.

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo: prurito, sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica.

#### 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

### **4.9. Sovradosaggio**

Disponiamo di informazioni limitate sulla tossicità acuta causata dal cefoperazone sodio. Un sovradosaggio del farmaco dovrebbe produrre manifestazioni che sono principalmente un'estensione delle reazioni avverse osservate. Il fatto che concentrazioni elevate di antibiotici betalattamici nel fluido cerebrospinale (FCS) possono causare effetti neurologici e potenzialmente provocare crisi convulsive, andrebbe preso in considerazione. Poiché il cefoperazone può essere eliminato dalla circolazione sanguigna per emodialisi, tale procedura potrebbe favorire l'eliminazione del farmaco dall'organismo, se un ipotetico sovradosaggio dovesse verificarsi in pazienti con insufficienza renale.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico – altri antibatterici Beta-lattamici – Cefalosporine di terza generazione.  
Codice ATC: J01DD12.

Il Cefoperazone è una cefalosporina semi-sintetica di “terza generazione”, per uso parenterale, resistente a molte beta-lattamasi, e dotata di attività antibatterica ad ampio spettro nei confronti di numerosi germi Gram-positivi, germi Gram-negativi, aerobi ed anaerobi.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Non assorbito da tubo gastro enterico.

Picco di concentrazione sierica di 22-33-65 mcg/ml in media dopo 1 h dalla somministrazione i.m. di 0,25-0,5 e 1 g rispettivamente; e di 153-252 e 340 mcg/ml dopo infusione e.v. per 15 minuti a velocità costante di 1-2 e 3 g rispettivamente.

Legame reversibile con proteine plasmatiche: circa 90%; emivita media del siero: circa 2 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione (nei neonati l'emivita è compresa in un range di 6-12 ore, correlato alla durata della gestazione).

#### Distribuzione

DARDUM raggiunge concentrazioni terapeutiche in tutti i liquidi e tessuti esaminati: liquido ascitico, liquido peritoneale, liquido cefalorachidiano (in pazienti con infiammazione meningea) urine, bile e parete della colecisti, espettorato, polmone, tonsilla

palatina, mucosa dei seni paranasali, orecchietta atriale, rene, uretere, prostata, testicoli, utero, tube di Falloppio, tessuto osseo, sangue ombelicale e liquido amniotico.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

La DL<sub>50</sub> nel topo (via orale e sottocutanea) è superiore a 13-15 g/kg; per via endovenosa, nella stessa specie animale, è pari a 4,76 g/kg nei maschi e a 3,84 g/kg nelle femmine.

Negli studi a lungo termine, nel cane, DARDUM, non ha determinato lesioni istologiche a carico del rene.

DARDUM, a dosi di 1-2 g/kg/die per 4 settimane, nel ratto non ha provocato lesioni istopatologiche significative a carico dell'orecchio interno.

Dosi fino a dieci volte superiori a quelle impiegate nell'uomo non hanno evidenziato nel topo, ratto e scimmia, alcuna compromissione della fertilità nè attività teratogena.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Ogni fiala solvente contiene:

Lidocaina HCl

Acqua p.p.i

### **6.2. Incompatibilità**

Aminoglicosidi

Le soluzioni di cefoperazone e aminoglicosidi non devono essere mescolate direttamente, poiché tra loro esiste una incompatibilità fisica.

### **6.3. Periodo di validità**

24 mesi allo stato secco, a confezionamento integro.

In soluzione è stabile per 24 ore se conservato alle temperature tra i 5° e 25°C.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura compresa fra 2° e 8° C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

1 flaconcino da 1 g e 1 fiala solvente da 3 ml per uso intramuscolare.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Come descritto in posologia e modo di somministrazione

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**

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.  
Via Licinio, 11  
22036 ERBA (CO)

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

A.I.C. n. 026039014

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco