

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEFONICID-ratiopharm 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

CEFONICID-ratiopharm 1 g/2,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CEFONICID-ratiopharm 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

Il flaconcino di polvere liofilizzata contiene:

Cefonicid sodico pari a mg 500 di cefonicid.

CEFONICID-ratiopharm 1 g/2,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

Il flaconcino di polvere liofilizzata contiene:

Cefonicid sodico pari a g 1 di cefonicid.

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

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 sensibili al Cefonicid e resistenti ai più comuni antibiotici.

CEFONICID-ratiopharm è pertanto indicato nel trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie, infezioni del tratto urinario, infezioni della pelle e strati sottostanti, infezioni delle ossa e articolazioni, in particolare il prodotto trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi.

Profilassi chirurgica: la somministrazione di un'unica dose di 1 g di CEFONICID-ratiopharm prima dell'intervento chirurgico riduce l'incidenza di infezioni postoperatorie da germi sensibili in pazienti sottoposti a interventi chirurgici classificati come contaminati o potenzialmente contaminati, o in pazienti che presentano un tale rischio di infezione nella sede dell'intervento e per un periodo di circa 24 ore successive alla somministrazione. Dosi supplementari di CEFONICID-ratiopharm possono essere somministrate per ulteriori due giorni ai pazienti sottoposti ad interventi di artroplastica con protesi. La somministrazione intraoperatoria (dopo la legatura del cordone ombelicale) di CEFONICID-ratiopharm riduce l'incidenza di sepsi postoperatorie conseguenti al taglio cesareo.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti

La posologia dipende dall'età, dal peso e dalla funzionalità renale dei pazienti, così come dalla severità dell'infezione.

Il prodotto si somministra in una dose singola giornaliera, per via i.m.

Il dosaggio per l'adulto è di 1 g di CEFONICID-ratiopharm somministrato in dose singola giornaliera ogni 24 ore per via intramuscolare profonda. Dosi giornaliere superiori a 1 g sono raramente necessarie. Comunque, in casi eccezionali, dosi fino a 2 grammi in un'unica somministrazione sono state ben tollerate. Dovendo somministrare 2 g i.m. in un'unica dose giornaliera, metà di questa dose dovrebbe essere somministrata in una massa muscolare diversa.

Insufficienza renale

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta è necessaria una riduzione della posologia di CEFONICID-ratiopharm. Dopo una dose di carico iniziale di 7,5 mg/kg i.m. le dosi di mantenimento devono essere adattate seguendo la tabella sottostante. Ulteriori somministrazioni dovrebbero essere indicate dal monitoraggio terapeutico, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del microrganismo responsabile dell'infezione.

Clearance della creatinina >80 ml/min: non è necessario alcun aggiustamento

Clearance della creatinina 80-30 ml/min: 0,5 - 1 g/giorno

Clearance della creatinina 30-10 ml/min: 0,25 - 0,5 g/giorno

Clearance della creatinina < 10 ml/min o emodialisi o dialisi peritoneale: 1 g ogni 10 giorni o 0,5 g ogni 5 giorni.

Nota: In caso di dialisi non sono necessarie somministrazioni supplementari.

Bambini di età pari o superiore a due anni:

Dose consigliata: 50 mg/Kg/giorno.

Dose massima: 2 grammi ogni 24 ore.

Bambini di età inferiore a due anni:

L'efficacia e la tollerabilità di CEFONICID ratiopharm non sono state accertate in questa fascia di pazienti.

Anziani:

La dose raccomandata è di 0,5 g al giorno dal momento che la clearance renale del farmaco potrebbe essere diminuita per effetto della riduzione età-dipendente della funzionalità renale.

Preparazione della soluzione

Ricostituire la soluzione con l'apposita fiala per uso intramuscolare riempita con 2,5 ml di solvente, contenente lidocaina HCl 1%. La soluzione ricostituita per uso intramuscolare non deve mai essere impiegata in caso di somministrazione endovenosa.

Per istruzioni dettagliate, vedere Paragrafo 6.6.

Somministrazione intramuscolare: iniettare la soluzione profondamente in una massa muscolare. L'aspirazione è necessaria per evitare di iniettare inavvertitamente la soluzione in un vaso sanguigno. Quando si somministrano 2 g i.m. in un'unica dose giornaliera, metà della dose dovrebbe essere somministrata in una massa muscolare differente.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il CEFONICID-ratiopharm è controindicato negli individui che hanno già manifestato fenomeni di ipersensibilità verso altre cefalosporine.

Ipersensibilità alla lidocaina.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante allattamento (V. paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le beta-lattamine come le cefalosporine di III generazione possono indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti specialmente Enterobacteriacee e Pseudomonas, in soggetti immunodepressi e, probabilmente associando fra loro più beta-lattamine.

Prima di iniziare la terapia con CEFONICID-ratiopharm, dovrebbe essere svolta un'indagine accurata per stabilire se il paziente ha manifestato in passato fenomeni di ipersensibilità alle cefalosporine, penicilline ed altri farmaci. Il prodotto deve essere somministrato con cautela in pazienti allergici alla penicillina e cefalosporine.

Gli antibiotici dovrebbero essere somministrati con cautela a qualsiasi paziente che abbia manifestato qualsiasi forma di allergia, in particolare da farmaci.

Reazioni acute di ipersensibilità possono richiedere l'uso di adrenalina e altre misure che possono essere necessarie e comprendono: somministrazione di ossigeno, di steroidi per via endovenosa e interventi sulle vie aeree, inclusa l'intubazione. Le preparazioni contenenti lidocaina non devono essere somistrate a pazienti allergici a questo anestetico locale. Coliti pseudomembranose sono state riportate a seguito dell'uso di cefalosporine (ed altri antibiotici a largo spettro); è importante considerare questa diagnosi, in pazienti che manifestano diarrea dopo l'uso di antibiotico. Il trattamento di antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e può permettere uno sviluppo eccessivo di Clostridia.

Studi mostrano che una tossina prodotta da Clostridium difficile è la causa primaria di colite dovuta ad antibiotico.

Lievi casi di colite possono guarire a seguito dell'interruzione della terapia.

Casi da moderati a gravi dovrebbero essere trattati con liquidi ed elettroliti, come indicato. Quando la colite non migliora con l'interruzione del farmaco e quando è grave il trattamento di scelta è la vancomicina per via orale. Sono state segnalate, in corso di trattamento con cefalosporine, positività dei tests di Coombs (talora false).

Speciali precauzioni d'uso :

Il paziente deve consultare il proprio medico per essere istruito sulla più corretta modalità di somministrazione del farmaco.

Se si evidenziano segni di infezione, il microorganismo responsabile dovrebbe essere isolato e un'opportuna terapia, basata su tests di sensibilità, dovrebbe essere adottata.

Analisi su campioni raccolti prima dell'inizio della terapia dovrebbero essere effettuate per determinare la sensibilità a CEFONICID-ratiopharm del microorganismo responsabile. La sensibilità a CEFONICID-ratiopharm deve essere confermata con metodi standardizzati (dischi di antibiogramma contenenti 30 mcg di principio attivo - Test di Kirby Bauer). Aree di inibizione del diametro pari o superiore a 18 mm indicano sensibilità del microorganismo a CEFONICID-ratiopharm e una prevedibile risposta clinica positiva.

La terapia con CEFONICID-ratiopharm può essere comunque iniziata in attesa dei risultati di queste analisi: il trattamento dovrebbe comunque essere, se il caso, successivamente modificato secondo i risultati delle analisi. Prima di impiegare CEFONICID-ratiopharm in associazione con altri antibiotici, dovrebbero essere attentamente rilette le istruzioni per l'uso degli altri farmaci per conoscere eventuali controindicazioni, avvertenze, precauzioni e reazioni indesiderate.

La funzionalità renale dovrebbe essere controllata attentamente.

Come per gli altri antibiotici, l'impiego protratto può provocare un'eccessiva crescita di batteri non sensibili. E' essenziale un'attenta osservazione del paziente; nel caso si manifesti una superinfezione occorre adottare le misure più appropriate.

La posologia di CEFONICID-ratiopharm deve essere ridotta qualora il farmaco venga somministrato a pazienti con compromissione renale o a pazienti anziani con ridotta funzionalità renale (Vedi 4.2).

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Probenecid rallenta l'eliminazione renale della maggior parte delle cefalosporine, compreso CEFONICID-ratiopharm, aumentandone la concentrazione ematica.

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. Questo effetto non è stato ancora riportato dopo l'uso contemporaneo di CEFONICID-ratiopharm e aminoglicosidi.

Alcool – Non sono stati riportati effetti disulfiram-simili in pazienti che hanno assunto alcool durante il trattamento con CEFONICID-ratiopharm.

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 micro-organismi.

4.6. Gravidanza e allattamento

In gravidanza e nell'allattamento la sicurezza di CEFONICID-ratiopharm non è dimostrata, pertanto CEFONICID-ratiopharm va somministrato nei casi di assoluta necessità quando, a giudizio del medico, i potenziali benefici superano i rischi possibili. In caso di taglio cesareo CEFONICID-ratiopharm può essere somministrato soltanto dopo la legatura del cordone ombelicale.

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

CEFONICID-ratiopharm non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati dovuti alle varie cefalosporine sono generalmente simili.

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 linfadenopatia), eosinofilia, edema, eritema, prurito anale e genitale, angioedema, sindrome di Steven-Johnson, eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa.

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).

Reazioni di ipersensibilità si verificano con maggior frequenza nei pazienti con una storia di allergia, in particolare verso la penicillina.

Patologie del sistema emolinfopoietico – nel 3% e oltre, dei pazienti trattati con cefalosporina è riscontrabile un test di Coombs, diretto ed indiretto, positivo.

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

Nel 3% dei pazienti trattati con CEFONICID-ratiopharm è stata riportata eosinofilia e un aumento delle piastrine nell'1,7% dei casi.

Patologie epatobiliari - aumento di transaminasi (AST/SGOT, ALT/SGPT), fosfatasi alcalina, lattico deidrogenasi (LDH), gamma-glutamil-transpeptidasi (GGTP) o bilirubina e disfunzioni epatiche, compresa la colestasi.

Questi effetti sono generalmente lievi e scompaiono con la sospensione della terapia.

Patologie gastrointestinali - gli effetti indesiderati di più frequente riscontro dopo somministrazione orale di cefalosporine sono: nausea, vomito e diarrea. 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 e endovenosa.

Raramente, durante il trattamento con cefalosporine 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, in particolare: dolore, indurimento dei tessuti e dolorabilità dopo somministrazione intramuscolare; occasionalmente, flebite e tromboflebite dopo somministrazione endovenosa.

Patologie del sistema nervoso - dopo somministrazione intratecale, particolarmente se ad alte dosi: segni di neurotossicità quali allucinazioni, nistagmo e convulsioni.

Dopo somministrazione orale, intramuscolare o endovenosa: vertigini, cefalea, malessere, stanchezza.

Patologie renali e urinarie - occasionalmente, aumento transitorio di azotemia e creatininemia. Raramente, insufficienza renale acuta associata a nefrite interstiziale.

4.9. Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da riferirsi a sovradosaggio del farmaco.

Si raccomanda di non superare i 2 g/die.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: antibatterico per uso sistemico, codice ATC: J01DC06

Il cefonicid è un antibiotico semisintetico ad ampio spettro, beta lattamasi resistente.

Analogamente alle altre cefalosporine il cefonicid esplica la sua attività battericida mediante inibizione della sintesi della parete della cellula batterica.

La sua attività in vitro e nelle infezioni cliniche nei confronti di un grande numero di batteri gram-positivi e gram-negativi è documentata.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione di dosi terapeutiche (1 g) di Cefonicid nel volontario sano induce elevate concentrazioni sieriche (circa 100 mcg/ml per somministrazione i.m.) e prolungate nel tempo; l'emivita, per somministrazione intramuscolare, è di 4,5 ore.

Il farmaco si lega in misura elevata e reversibile alle proteine sieriche.

Il cefonicid non viene metabolizzato: il 99% è eliminato in forma immodificata nelle urine in 24 ore. Una dose di 500 mg i.m. produce elevate concentrazioni urinarie (384 mcg/ml) dopo 6-8 ore. Il cefonicid raggiunge concentrazioni terapeutiche nei seguenti tessuti: cuore, ossa, vie biliari, prostata, utero, tessuto adiposo; nei seguenti fluidi: sangue, urine, bile e inoltre nelle ferite purulente e chirurgiche.

Il cefonicid non è indicato nel trattamento delle meningiti, poiché non attraversa la barriera ematoencefalica. Benché cefonicid raggiunga livelli terapeutici nella bile, questi livelli sono più bassi di quelli rilevati con altre cefalosporine e le quantità di cefonicid rilasciate nel tratto gastrointestinale sono minime. Questa è la ragione della bassa incidenza di reazioni gastrointestinali osservate in corso di terapia con Cefonicid.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel topo e nel ratto è di circa 7000 mg/kg dopo somministrazione intraperitoneale e circa 3000 mg/kg dopo somministrazione endovenosa. Tali dosi corrispondono rispettivamente a circa 500 e 200 volte la dose terapeutica nell'uomo.

Le prove di mutagenesi pubblicate non hanno evidenziato alcun effetto genotossico.

In studi clinici pubblicati non sono riportati casi di reazione disulfiram simile, anche in soggetti trattati con alcol e cefonicid.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

La fiala solvente per solo uso intramuscolare contiene i seguenti eccipienti: lidocaina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

CEFONICID-ratiopharm non deve essere mescolato con derivati del sangue, altri liquidi proteici quali idrolisati di proteine o con emulsioni di lipidi per uso endovenoso. Se prescritto contemporaneamente ad un aminoglicoside, il prodotto non deve essere mescolato nella stessa siringa, nello stesso contenitore per liquidi per uso endovenoso, in quanto in tali condizioni l'aminoglicoside perde di attività.

6.3. Periodo di validità

18 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro neutro trasparente tipo III Fiala in vetro neutro trasparente tipo I
Tappo di chiusura in gomma butilica con capsula in alluminio.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Occorre ricostituire la soluzione **esclusivamente** con l'apposita fiala solvente contenuta nella confezione. Le soluzioni ricostituite devono essere somministrate subito dopo la ricostituzione della soluzione

7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

ratiopharm GmbH – Graf-Arco Strasse, 3 – ULM (Germania)
Rappresentante per l'Italia: ratiopharm Italia s.r.l. – Viale Monza, 270 – 20128 Milano

8. Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

CEFONICID-ratiopharm 500 mg/ 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare A.I.C. N. 033733015
CEFONICID-ratiopharm 1 g/ 2,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare A.I.C. N. 033733027

9. Data di prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione

21 Agosto 1999/21 Agosto 2004

10. Data di (parziale) revisione del Testo

Determinazione AIFA del 14 settembre 2010