

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale CEFONICID ABC 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile uso intramuscolare
CEFONICID ABC 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile uso intramuscolare

2. Composizione qualitativa e quantitativa

CEFONICID ABC 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile uso intramuscolare

Il flacone di polvere liofilizzata contiene:

Principio attivo.

Cefonicid bisodico 540,5 mg

pari a Cefonicid 500 mg

La fiala solvente contiene:

Lidocaina cloridrato 20 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

CEFONICID ABC 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile uso intramuscolare

Il flacone di polvere liofilizzata:

Principio attivo:

Cefonicid bisodico 1,081 g

pari a cefonicid 1 g

La fiala solvente contiene:

Lidocaina cloridrato 25 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. Forma farmaceutica

Polvere e solvente per soluzione 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 Gram-negativi "difficili" o da flora mista con presenza di Gram-negativi sensibili al CEFONICID e resistenti ai più comuni antibiotici.

In particolare il prodotto trova indicazione nelle suddette infezioni in pazienti defedati e/o immunodepressi.

Profilassi chirurgica: la somministrazione di unica dose di 1 g di Cefonicid prima dell'intervento chirurgico riduce l'incidenza di infezioni post-operatorie di germi sensibili in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici classificati come contaminati o potenzialmente contaminati, o in pazienti che presentino un reale rischio di infezione nella sede dell'intervento, fornendo una protezione dall'infezione durante tutto il tempo dell'intervento e per un periodo di circa 24 ore successive alla somministrazione.

Dosi supplementari di CEFONICID devono 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 riduce l'incidenza di sepsi postoperatorie conseguenti al taglio cesareo.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Cefonicid viene somministrato in una dose singola i.m. giornaliera. In genere il dosaggio per l'adulto è di 1 g di Cefonicid ogni 24 ore per intramuscolare profonda. Dosi giornaliere superiori ad 1 g sono raramente necessarie. Comunque in casi eccezionali dosi fino a 2 g in unica somministrazione sono state ben tollerate. Dovendo somministrare 2 g i.m. in unica dose giornaliera, metà di questa dose dovrebbe essere somministrata in una massa muscolare diversa .

Insufficienza renale: nei pazienti con funzionalità renale ridotta è necessario modificare la posologia di Cefonicid.

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.

Posologia di Cefonicid in adulti con ridotta funzionalità renale.

CLEARANCE DELLA CREATININA ml/min. x 1.73 m ²	DOSAGGIO	
	Infezioni meno gravi	Infezioni ad alto rischio
79÷ 60	10 mg/Kg (ogni 24 ore)	25 mg/Kg (ogni 24 ore)
59÷ 40	8 mg/Kg (ogni 24 ore)	20 mg/kg (ogni 24 ore)
39÷ 20	4 mg/kg (ogni 24 ore)	15 mg/kg (ogni 24 ore)
19÷ 10	4 mg/kg (ogni 48 ore)	15 mg/kg (ogni 48 ore)
9-5	4 mg/kg (ogni 3-5 giorni)	15 mg/kg (ogni 3-5 giorni)
< 5	3 mg/kg (ogni 3-5 giorni)	4 mg/Kg (ogni 3-5 giorni)

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

Bambini: CEFONICID viene somministrato per via i.m. alla dose singola giornaliera di 50 mg/kg.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità verso i componenti o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico, in particolare penicilline, cefalosporine e altri antibiotici beta-lattamici e, per la forma per uso intramuscolare, lidocaina ed altri anestetici locali di tipo amidico.

Neonati con iperbilirubinemia e neonati pretermine non devono essere trattati con cefonicid. Studi in vitro hanno dimostrato che cefonicid può spostare la bilirubina dal suo legame con l'albumina sierica; in questi pazienti si può sviluppare encefalopatia da bilirubina.

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Prima di iniziare la terapia con CEFONICID occorre accertare che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso cefonicid, cefalosporine, penicilline, altri antibiotici beta-lattamici o altri farmaci. Inoltre, per le preparazioni per uso intramuscolare, occorre accertare che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso la lidocaina o gli altri anestetici locali di tipo amidico.

E' stato accertato, infatti, che pazienti allergici alla penicillina possono essere allergici ad altri antibiotici beta-lattamici comprese le cefalosporine e che quelli allergici alla lidocaina possono esserlo anche agli 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.

L'insorgenza di una qualsiasi reazione di tipo allergico impone la sospensione del trattamento. Le reazioni di ipersensibilità gravi, ed in particolare l'anafilassi possono richiedere la somministrazione di adrenalina ed altri interventi terapeutici di emergenza.

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. È importante considerare questa patologia nella diagnosi differenziale dei pazienti che presentano diarrea dopo l'uso di un antibiotico. Casi lievi di colite pseudomembranosa possono regredire con l'interruzione del trattamento. Nelle forme di media e grave entità il trattamento d'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.

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 interazioni). Tutte le cefalosporine devono essere somministrate con cautela e a dosaggio ridotto in presenza di insufficienza renale (vedere posologia). 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 a CEFONICID deve essere confermata con metodi standardizzati (dischi per antibiogramma contenenti 30 µg di principio attivo (tests di Kirby-Bauer).

La terapia con CEFONICID può comunque essere iniziata in attesa dei risultati di queste analisi.

Prima di impiegare CEFONICID in associazione con altri antibiotici, dovrebbero essere attentamente valutate le relative controindicazioni, avvertenze, precauzioni ed effetti indesiderati.

Prelevare mediante una siringa, il contenuto della fiala solvente e introdurlo nel flaconcino di polvere.

A solubilizzazione completa, prelevare il contenuto del flaconcino con una siringa, procedere all'iniezione.

Attenzione: la soluzione è per uso intramuscolare e non deve mai essere utilizzata per somministrazione endovenosa.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Probenecid rallenta l'eliminazione renale della maggior parte delle cefalosporine, compreso cefonicid 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 e aminoglicosidi.

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

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.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: studi condotti negli animali da laboratorio non hanno evidenziato effetti nocivi sul feto. Le informazioni disponibili sugli effetti di Cefonicid in gravidanza sono limitate. Pertanto nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico, valutando con attenzione i possibili vantaggi rispetto agli eventuali rischi.

In caso di taglio cesareo il cefonicid può essere somministrato soltanto dopo la legatura del cordone ombelicale.

Allattamento: non si dispone di adeguate informazioni cliniche e precliniche sull'uso di Cefonicid durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati dovuti alle varie cefalosporine sono generalmente simili:

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

Raramente sono state riportate reazioni anafilattiche: gravi reazioni acute e generalizzate caratterizzate da dispnea, spesso seguita da collasso cardiovascolare o 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 maggiore frequenza nei pazienti con una storia di allergia, in particolare verso la penicillina.

Effetti ematologici - 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, 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 è stata riportata eosinofilia e nell'1.7% dei casi un aumento delle piastrine.

Effetti epatici - 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.

Effetti 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 o 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.

Effetti locali - reazioni locali sono piuttosto comuni con alcune cefalosporine, cefonicid in particolare: dolore, indurimento dei tessuti e dolorabilità dopo somministrazione intramuscolare; occasionalmente, flebite e tromboflebite dopo somministrazione endovenosa.

Effetti neurologici - dopo somministrazione intratecale, particolarmente se ad alte dosi: segni di neurotossicità, quali allucinazioni, nistagmo e convulsioni.

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

Effetti renali - 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. Proprietà farmacologiche

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antibatterico per uso sistemico

Codice ATC J01DC06

Farmacologia: il Cefonicid (sale sodico) esercita l'azione battericida attraverso l'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica.

Il Cefonicid è resistente alle beta-lattamasi prodotte da *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*; è resistente alla degradazione indotta dalle beta-lattamasi prodotte da alcuni membri

della famiglia di Enterobacteriaceae; è attivo in vitro verso un gran numero di batteri gram-positivi e gram-negativi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica: la concentrazione sierica dopo somministrazione intramuscolare della dose terapeutica (1 g) in volontari sani è riportata nella seguente tabella:

Concentrazione sierica di Cefonicid (µg/ml) Dopo somministrazione di 1 g di sale sodico					
Intervallo	I.M.	E.V.	Intervallo	I.M.	E.V.
5 min	13,5	221,3	6 h	54,9	40,0
15 min	45,9	176,4	8 h	38,5	29,3
30 min	73,1	147,6	10 h	28,9	20,6
1 h	98,6	124,2	12 h	20,6	15,2
2 h	97,1	88,9	24 h	4,5	2,6
4 h	77,8	61,4			

L'emivita è di 4,5 ore.

Cefonicid si lega al 90% ed in modo reversibile alle proteine sieriche del sangue.

Il Cefonicid non è metabolizzato, il 99% viene escreto come tale nelle urine nelle 24 ore.

Il Cefonicid raggiunge livelli terapeutici sia nei tessuti che sui fluidi.

Una dose di 500 mg i.m. produce elevate concentrazioni urinarie (348 µg/ml) dopo 6/8 ore.

LIVELLI NEI TESSUTI E NEI FLUIDI

Tessuto/ Fluido	Dosaggio	Tempo campionamento dopo dose	Conc. Tessuto Conc. Fluido µg/g/ml
Osso	1 g im	60/90 min	6,8
Osso	1 g ev	44/99 min	14,0
Cistifelia	1 g im	60/70 min	15,5
Bile	1 g im	60/70 min	7,5
Prostata	1 g im	50/115 min	13,0
Utero	1 g im	60/90 min	17,5
Ferita purulenta	1 g im	60 min	11,5
Tessuto adiposo	1 g im	60 min	4,0
Append. Atriale	1 g im	77/170 min	7,5

Pur raggiungendo un buon livello terapeutico nella bile, le quantità di Cefonicid rilasciate nel tratto gastrointestinale, sono inferiori rispetto alle altre cefalosporine, questo giustifica la bassa incidenza nelle reazioni gastrointestinali.

Non oltrepassa la barriera ematoencefalica per questo non è indicato nel trattamento delle meningiti.

Non sono riportate reazioni disulfiram-simile in soggetti trattati con Cefonicid.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia: la DL50 è 7000 mg/kg dopo somministrazione intraperitoneale, di 3000 mg/kg dopo somministrazione endovenosa.

Tali dosi corrispondono rispettivamente a circa 500 e 200 volte la dose terapeutica nell'uomo che è pari ad 1 g/die che corrisponde a circa 15 mg/kg.

Le prove di tossicità non hanno evidenziato effetti genotossici.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

La fiala solvente iniettabile per uso intramuscolare contiene:
lidocaina cloridrato, acqua p.p.i.

6.2. Incompatibilità

E' stata segnalata l'incompatibilità (formazione di particelle e/o filamenti) di cefonicid con hetastarch, filgrastim e sargramostim.

6.3. Periodo di Validità

18 mesi, la soluzione ricostituita va utilizzata immediatamente.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Polvere : flaconcino di vetro di tipo III neutro incolore, tappo di chiusura in materiale elastomero.

Solvente: fiala di vetro di tipo I neutro incolore.

Confezioni

1 flacone da 1 g di polvere + 1 fiala solvente da 2,5 ml

1 flacone di polvere 500 mg + fiala solvente da 2 ml

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ABC Farmaceutici S.p.A.

Corso Vittorio Emanuele II, 72

Torino

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

CEFONICID ABC 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

A.I.C. N.035235011

CEFONICID ABC 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

A.I.C. N. 035235023

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

19 Luglio 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 07 Giugno 2013.

Agenzia Italiana del Farmaco