

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DEL PRODOTTO**

### **1) DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

### **2) COMPOSIZIONE**

*Un flaconcino di liofilizzato contiene:*

**Principio Attivo:** Cefazolina sodica 1050 mg pari a cefazolina 1000 mg

*Una fiala di solvente da 4 ml per uso intramuscolare contiene:*

Lidocaina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3) FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

### **4) INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1)**

#### **Indicazioni terapeutiche**

Infezioni sostenute da germi sensibili a carico dell'apparato respiratorio, dell'apparato genito-urinario, delle vie biliari, della pelle e dei tessuti molli, delle ossa e delle articolazioni.

Endocarditi, flebiti, tromboflebiti, peritoniti, sepsi puerperali, setticemia.

#### **4.2)**

#### **Posologia e Modo di Somministrazione**

La posologia media per somministrazione intramuscolare è la seguente:

*Adulti:* da g 0,5 a g 1 due volte al dì.

*Bambini:* sotto i 40 Kg di peso 30-50 mg/Kg/die suddivisi in due somministrazioni.

"Istruzioni per l'uso":

Per ottenere la soluzione da iniettare, si aggiunga al flacone contenente la polvere, il liquido della fiala solvente presente nella stessa confezione, e si agiti fino a completa soluzione. Utilizzare entro 24 ore.

#### **4.3)**

#### **Controindicazioni**

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)

##### **Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

In caso di marcata insufficienza renale la posologia delle cefalosporine deve essere opportunamente ridotta sulla base delle prove di funzionalità renale.

<i>Clearance della creatinina</i>	<i>Dose iniziale</i>	<i>Dose di mantenimento</i>	<i>Intervallo approssimativo delle</i>
-----------------------------------	----------------------	-----------------------------	--

##### *somministrazioni*

25 ml/min	0,5 - 1 gr	1/2 dose iniziale	8 ore
20 ml/min	0,5 - 1 gr	1/2 dose iniziale	9 -10 ore
15 ml/min	0,5 - 1 gr	1/2 dose iniziale	12 ore
10 ml/min	0,5 - 1 gr	1/2 dose iniziale	16 ore
5 ml/min	0,5 - 1 gr	1/2 dose iniziale	24 ore
0 ml/min	0,5 - 1 gr	1/2 dose iniziale	48 ore

Uso nei bambini: Nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. La soluzione già preparata va conservata, se necessario, in frigorifero e comunque va utilizzata entro 48 ore.

Prima di iniziare la terapia con CROMEZIN occorre accertare che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso la cefazolina, cefalosporine, 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. È 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 paragrafi 4.5).

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.

Attenzione: la fiala solvente da 3ml e 4ml annessa alle confezioni da 500mg e 1g, contenente lo 0.5% di lidocaina cloridrato, è riservata al solo uso intramuscolare.

In pazienti con bassa escrezione urinaria dovuta ad insufficienza renale, il dosaggio giornaliero di cefazolina deve essere opportunamente ridotto (v. Posologia e modo di somministrazione). 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 Interazioni).

Si sconsiglia la somministrazione intratecale di CROMEZIN. A seguito di somministrazione intratecale di cefazolina sono stati riportati casi gravi di 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 per antibiogramma contenenti 30µg 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 CROMEZIN 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 (v. par. 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.

#### **4.5) Interazioni**

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<sup>®</sup> ed il Tes-tape<sup>®</sup> (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)**

##### **Uso in caso di gravidanza ed allattamento**

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.

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 guida e sull'uso delle macchine**

Non sono descritti effetti sulla capacità di guidare o sull'uso di macchine.

##### **4.8) Effetti indesiderati**

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.

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 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 stato riferite anemia e agranulocitosi, così come anemia aplastica, pancitopenia, anemia emolitica ed emorragia.

Effetti epatici - aumento di transaminasi (AST/SGOT, ALT/SGPT), fosfatasi alcalina, lattico deidrogenasi (LDH), gamma-glutamyl-transpeptidasi (GGTP) o bilirubina e disfunzioni epatiche, compresa la colestasi. Questi effetti sono generalmente lievi e scompaiono con la

sospensione della terapia.

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

Effetti 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.

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.

Effetti locali - reazioni locali sono piuttosto comuni con alcune cefalosporine: dolore, indurimento dei tessuti e dolorabilità dopo somministrazione intramuscolare.

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

Altri: Raramente, dolore in corrispondenza della sede dell'iniezione dopo somministrazione intramuscolare, alcune volte con edema indurativo. Flebiti in corrispondenza della sede dell'iniezione. Prurito in sede genitale ed anale, moniliasi e vaginite.

#### **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 farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico

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: *St. aureus* (penicillino sensibili e penicillino resistenti), *Str. viridans*, *Str. pyogenes*, *St. epidermidis*, *Str. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *P. mirabilis*.

### **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%. È rilevabile in concentrazioni efficaci in molti tessuti ed organi come polmoni, tonsille, parete colecistica, appendice.

Raggiunge livelli elevati (circa la metà di quelli ematici) nella bile e nel liquido sinoviale. Si 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 24a ora. Le massime concentrazioni urinarie di antibiotico sono dell'ordine di 2400 mcg/ml e 4000 mcg/ml rispettivamente dopo iniezione i.m. di 500 mg e 1 g.

### **5.3)**

#### **Dati preclinici di sicurezza**

I dati della tossicità acuta, studiata in varie specie animali e per diverse vie di somministrazione, indicano che la cefazolina è priva 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 la cefazolina non ha indotto effetti embriotossici e

teratogeni.

## **6) INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1)**

#### **Elenco degli eccipienti**

fiala solvente: acqua per preparazioni iniettabili, lidocaina cloridrato.

### **6.2)**

#### **Incompatibilità**

È stata riscontrata incompatibilità fisico chimica con antinfiammatori non steroidei appartenenti al gruppo dei derivati dell'acido fenilpropionico.

### **6.3)**

#### **Periodo di validità**

3 anni.

La soluzione ricostituita va utilizzata entro 24 ore.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5)**

#### **Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro contenente cefazolina e 1 fiala di vetro contenente solvente.

Flacone da 1 g + fiala solvente.

### **6.6)**

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

Nessuna istruzione particolare

## **7) Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

So.Se.PHARM S.r.l. - Via dei Castelli Romani, 22 - 00040 Pomezia (RM).

## **8) Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

CROMEZIN 1g/4ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare - AIC 023726033

## **9) Data della prima autorizzazione - rinnovo dell'autorizzazione**

Prima Autorizzazione: 4 Marzo 1982



Rinnovo: 01 Giugno 2010

**10) Data di revisione del testo**

Determinazione AIFA del 21 Marzo 2013

Agenzia Italiana del Farmaco