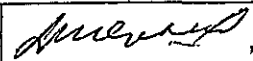


626/08.10.2002

**Кратка характеристика на продукта****1. Име на продукта**

Cefobid

2. Качествен и количествен състав

Cefoperazone sodium е полусинтетичен широкоспектърен цефалоспоринов антибиотик само за парентерално приложение. Един грам сефоперазон съдържа 34mg натрий (1,5 mEq). Cefoperazone е бял кристален прах, който е лесно разтворим във вода. рН на 25% воден разтвор е 5,0 - 6,5 като разтворът е безцветен до сламено-жълт, в зависимост от концентрацията. Емпиричната формула е $C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$.

3. Лекарствена форма

Cefoperazone sodium се предлага във флакони, съдържащи 1 g.

4. Клинични данни**4.1.Терапевтични показания**Монотерапия

Сефоперазон е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни към него микроорганизми:

Инфекции на респираторния тракт (долен и горен)

Инфекции на уринарния тракт (долен и горен)

Перитонит, холецистит, холангит и други интраабдоминални инфекции

Септицемия

Менингит

Инфекции на кожата и меките тъкани

Инфекции на костите и ставите

Тазово-възпалителна болест, ендометрит, гонорея и други инфекции на гениталния тракт

Комбинирана терапия

Поради широкия спектър на активност на сефоперазон, повечето инфекции могат да бъдат лекувани адекватно с монотерапия с този антибиотик. Въпреки това обаче, сефоперазон може да бъде прилаган в комбинация и с други антибиотици, когато такива комбинации са индицирани. Ако се прилага едновременно с аминокликозид, то трябва да се мониторира бъбречната функция по време на лечението. (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение и 6.2. Несъвместимости).

4.2.Дозировка и начин на приложениеПриложение при възрастни

Обичайната доза за възрастни на сефоперазон е от 2 до 4 g/ден, разделени равни части и прилагани на всеки 12 часа. При тежки инфекции общата дневна доза може да достигне 8 g/ден, разделени на равни части през 12 часа. Приложението на



12 g/ден, разделени на равни дози през 8 часа, както и приложението на дози до 16 g/ден, разделени в равни дози не е довело до развитието на усложнения. Лечението може да бъде започнато и преди да са получени резултатите за чувствителност на причинителя.

За лечение на неусложнен гонококов уретрит се препоръчва еднократна интрамускулна апликация на 500 mg cefoperazone

Лекарството трябва да се прилага дълбоко мускулно в голямата мускулна маса на глутеите или квадрицепсите.

Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност

Коригиране на дозата може да е необходимо в случаите на тежка жлъчна обструкция, тежка чернодробна недостатъчност или съпътстваща бъбречна недостатъчност. В тези случаи дозата не трябва да надвишава 2 g/ден без стриктно мониториране на серумните концентрации.

Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност

Тъй като реналната екскреция не е основният път на елиминиране на cefoperazone от организма, при пациентите с бъбречна недостатъчност не е необходимо коригиране на обичайното дозиране (2 – 4 g/ден). При пациенти, при които скоростта на гломерулната филтрация е по-ниска от 18ml/min или при които серумният креатинин е по-висок от 3,5mg/dl, максималната доза на cefoperazone не трябва да надвишава 4 g/ден.

Серумният полуживот на cefoperazone слабо се намалява при хемодиализа. Ето защо съответната доза трябва да се въвежда след това.

Приложение при пациенти с чернодробна и съпътстваща бъбречна недостатъчност

При пациенти с чернодробна и съпътстваща бъбречна недостатъчност трябва да се мониторира серумните концентрации на cefoperazone и ако е необходимо да се коригира дозата. В тези случаи дневната доза не трябва да надвишава 2 g/ден без внимателно мониториране на серумните концентрации.

Приложение при деца

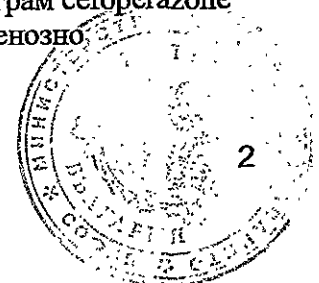
При кърмачета и деца трябва да се прилагат дневната доза на cefoperazone е от 50 до 200 mg/kg/ ден, разделена на равни части на всеки 8 до 12 часа. **Максималната доза не трябва да превишава 12 g/ден.** (вижте 4.4 Специални предупреждения и специални мерки за безопасност)

Приложение при новородени

При новородени на възраст под 8 дни, лекарството трябва да се прилага на интервали от 12 часа.

Интравенозно приложение при възрастни и деца

За краткотрайна интравенозна инфузия всеки от флаконите от 1 грам cefoperazone се разтварят с 20 до 100ml съвместим стерилен разтвор за интравенозно



приложение и се въвежда за период от 15 минути до 1 час. Ако предпочитаният разтворител е стерилна вода за инжекции, то количеството ѝ добавено във флакона не трябва да надвишава 20ml.

За продължителна интравенозна инфузия, всеки грам сефорегазоне трябва да се разтвори в 5 ml или стерилна вода за инжекции или бактериостатична вода за инжекции, като така полученият разтвор се прибави към съответния разтвор за парентерално приложение.

За струйно интравенозно инжектиране, максималната единична доза на сефорегазоне не трябва да надвишава 2g при възрастни и 50mg/kg при деца. Лекарството трябва да бъде разтворено в подходящия разтворител, за да се получи крайна концентрация от 100mg/ml и да се приложи за не по-малко от три до пет минути.

4.3.Противопоказания

Сефорегазоне е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към цефалоспоринови антибиотици.

4.4.Специални предупреждения и специални мерки за безопасност

Свръхчувствителност

Преди назначаване на терапия с сефорегазоне, трябва да се снесе щателна анамнеза за прекарани в миналото реакции на свръхчувствителност към цефалоспоринови, пеницилини или други лекарства. Това лекарство трябва да се назначава с повишено внимание при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини. Антибиотиците се назначават внимателно при пациенти с алергична анамнеза, особено когато се касае за медикаментозна алергия.

При провокиране на алергична реакция, терапията се прекъсва незабавно и се назначава подходящото лечение. Тежките анафилактични реакции изискват спешно приложение на адреналин. При показания се прилагат кислородотерапия, интравенозни кортикостероиди, поддържане на дихателните пътища, включително интубация.

Приложение при чернодробна недостатъчност

Сефорегазоне се екскретира главно чрез жлъчката. При пациенти с чернодробни заболявания и /или билиарна обструкция серумният полуживот на сефорегазоне обикновено е удължен и уринната екскрецията се увеличава. Дори при пациенти с тежко увреждане на черния дроб жлъчните концентрации достигат терапевтични стойности, като серумният полуживот нараства 2 до 4 пъти. (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение)

Общи положения

Както и при някои други антибиотици при малък брой пациенти, третирани с сефорегазоне е установен дефицит на вит. К. Това вероятно е свързано с подтикане



на чревната флора, която нормално синтезира този витамин. Риска група в това отношение са пациенти с непълноценно хранене, малабсорбцион синдром (напр. кистична фиброза) и пациенти, които са от дълго време на парентерално хранене. При такива пациенти е необходимо мониториране на протромбиновото време и допълнително въвеждане на вит. К.

Както и при другите антибиотици съществува възможност за колонизация с резистентни микроорганизми при продължителна употреба на сефорегазоне, поради което пациентите трябва внимателно да се проследяват по време на лечение.

Приложение при кърмачета

Сефорегазоне е прилаган успешно за лечение на инфекции при малки деца. Опитът с препарата при недоносени и новородени е сравнително малък. Следователно преди започване на терапия при тях, трябва да се прецени съотношението потенциална полза / вероятен риск (виж 5.3. Предклинични данни за безопасност).

При новородени с керниктерус сефорегазоне не измества билирубина от местата му на свързване с плазмените протеини.

4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия

Алкохол

Описани са реакции на изчервяване, изпотяване, главоболие и тахикардия при пациенти, които по време на лечение с сефорегазоне или до петия ден след прекратяването му са консумирали алкохол. Подобни реакции са описани и при други цефалоспоринови и пациентите трябва да се предупреждават да не консумират алкохол по време на лечение с тези лекарства. При пациенти на изкуствено парентерално или перорално хранене е необходимо да се избягва приложението на етанол-съдържащи разтвори.

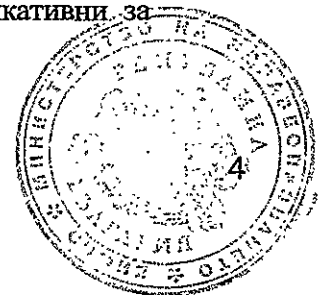
Влияние върху резултатите от лабораторните тестове

Описани са фалшиво положителни реакции за глюкоза в урината при използване на разтвори на Бенедикт и Фелинг.

4.6 Бременност и кърмене

Приложение по време на бременност

Проведените при мишки, плъхове и маймуни, с дози 10 пъти по-високи от използваните при човека, проучвания върху ефекта на цефоперазон върху репродуктивните функции не са установили данни за нарушения във фертилитета или данни за тератогенен ефект. В същото време липсват адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като изследванията за ефекта върху репродуктивните функции при животни не винаги са предикативни, за



ефекта при човека, лекарството се прилага при бременни жени само, ако това е наложително.

Приложение по време на кърмене

В млякото при хора се екскретира малко количество сефорегазоне. Въпреки че препаратът преминава в незначителна степен в майчиното мляко при кърмачки той трябва да се прилага с повишено внимание.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит с сефорегазоне показва, че за него не е присъщо да повлиява способността на пациента за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Свръхчувствителност: Както и при другите цефалоспоринови свръхчувствителността се проявява с макулопапулозни обриви, уртикария, еозинофилия и лекарствена треска. По-вероятно е такива реакции да възникнат при пациенти с анамнеза за алергия, особено към пеницилини.

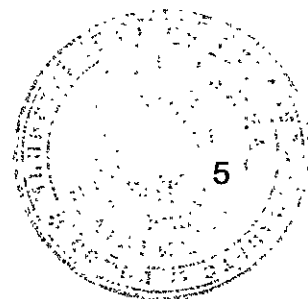
Хематология: Наблюдавано е известно намаляване на броя на неутрофилите. При продължителна употреба, както и при останалите бета-лактамни антибиотици е възможно възникване на обратима неутропения. При отделни пациенти е наблюдаван положителен директен тест на Coombs по време на лечение с цефалоспоринови антибиотици. В съответствие с данните и за останалите цефалоспоринови е наблюдавано и намаляване на хематокрита и хемоглобина. Има съобщения за преходна еозинофилия и хипопротромбинемия (Вижте 4.2. Специални мерки и специални предупреждения при употреба)

Черен дроб: Възможно е преходно покачване на СГОТ, СГПТ и алкалната фосфатаза.

Гастроинтестинални: Описани са нарушения в чревния пасаж (неоформени изпражнения или диария). В голямата си част тези нарушения са леки или средно тежки. Във всички случаи тези симптоми се повлияват от симптоматично лечение или изчезват при прекъсване на терапията с сефорегазоне.

Локални реакции: Обикновено интрамускулното приложение на сефорегазоне се понася добре. В редки случаи е описана преходна болка в мястото на приложение. Както и при другите цефалоспоринови при въвеждане сефорегазоне с помощта на интравенозни катетри е възможно развитието на локален флебит.

След излизането на лекарството на пазара са наблюдавани и следните нежелани лекарствени реакции:



Организмът като цяло: алергични реакции, анафилактични реакции (включително и шок)

Гастро-интестинални: псевдомембранозен колит, повръщане

Хематологични: хеморагии (не са уточнени)

Кожа/ кожни придатъци: пруритус, синдром на Stevens – Johnson

4.9. Предозиране

Има ограничена информация по отношение на острата токсичност на cefoperazone sodium. Очаква се при предозиране на лекарството да възникнат реакции принципно подобни на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при лекарството, но по-силно проявени. Трябва да се вземе под внимание и фактът , че високи концентрации на бета-лактамните антибиотици в цереброспиналната течност могат да предизвикат неврологични ефекти и да потенцират появата на гърчове. Тъй като cefoperazone се отстранява от циркулацията при хемодиализа, тази процедура може да се използва, за да ускори елиминирането на лекарството от организма в случай на предозиране, при някои пациенти с увредена бъбречна функция.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични данни

Бактерицидното действие на cefoperazone е резултат от инхибиране на синтеза на клетъчната стена на бактериите.

Cefoperazone проявява *in vitro* активност срещу голям брой клинично значими микроорганизми и е резистентен на деградиращото действие на редица бета-лактамази. В спектъра му на действие се включват:

Грам-положителни микроорганизми

Staphylococcus aureus, пеницилиназа-позитивни и пеницилиназа-негативни щамове

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae (преди *Diplococcus pneumoniae*)

Streptococcus pyogenes (група А бета-хемолитични стрептококи)

Streptococcus agalactiae (група В бета-хемолитични стрептококи)

Streptococcus faecalis (*enterococcus*)

Бета-хемолитични стрептококи

Грам-отрицателни микроорганизми

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Enterobacter spp.

Citrobacter spp.

Haemophilus influenzae

Proteus mirabilis



Proteus vulgaris
 Morganella morganii (преди Proteus morganii)
 Providencia rettgeri (преди Proteus rettgeri)
 Providencia species
 Serratia species (включително Serratia marcescens)
 Salmonella и Shigella species
 Pseudomonas aeruginosa и някои други Pseudomonas.
 Acinetobacter calcoaceticus
 Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitides
Bordetella pertussis
Yersinia enterocolitica

Анаеробни микрорганізми

Грам положителни и **грам отрицателни** коки (в това число Peptococcus, Peptostreptococcus и *Veillonella species*)

Грам положителни бацили (включително Clostridium spp., Eubacterium и Lactobacillus species).

Грам отрицателни бацили (включително Fusobacterium spp, много щамове от Bacteroides fragilis и други видове Bacteroides)

5.2 Фармакокинетични данни

След еднократно въвеждане на сефорегазон се постигат високи концентрации в плазмата, жлъчката и урината. В таблица 1 са показани серумните концентрации на сефорегазон, които се достигат при здрави доброволци след еднократна 15-минутна интравенозна инфузия съответно на 1, 2, 3 или 4 g сефорегазон, или след еднократно интрамускулно въвеждане на 1 или 2g от препарата. Приложението на пробенецид няма ефект върху серумните концентрации на сефорегазон.

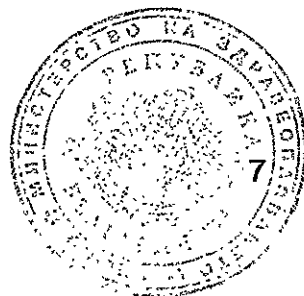
Таблица 1

Серумни концентрации на цефоперазон

Доза/Начин на приложение	Средни серумни концентрации (µg/ml)						
	0*	0.5ч	1ч	2ч	4ч	8ч	12ч
1g I.V.	153	114	73	38	16	4	0.5
2g I.V.	252	153	114	70	32	8	2
3g I.V.	340	210	142	89	41	9	2
4g I.V.	506	325	251	161	71	19	6
1g I.M.	32**	52	65	57	33	7	1
2g I.M.	40**	69	93	97	58	14	4

* Часове след въвеждането като с 0 е обозначен края на инфузията

** Стойности, които се достигат 15 мин. след апликацията



Средният плазмен полуживот на сефорегазоне е приблизително 2 часа, независимо от начина на въвеждане.

Сефорегазоне достига терапевтични плазмени концентрации във всички изследвани телесни тъкани и течности: асцитна и цереброспинална течност (при пациенти с възпалени менинги); урина; жлъчка и стена на жлъчния мехур; хранка и белодробна тъкан; тонзили и лигавица на синуси; ухо на предсърдие, бъбреци, уретер, простата и тестикуларна тъкан; матка и фалопиеви тръби; кости и пълна връв и амниотична течност.

Сефорегазоне се екскретира както в урината, така и в жлъчката. Максимални концентрации в жлъчката се достигат обикновено между първия и третия час след апликацията и надхвърлят съответните им плазмени концентрации около 100 пъти. Жлъчните концентрации на сефорегазоне варират между 66 µg/ml на 30 минута до 6000 µg/ml на третия час след струйно интравенозно въвеждане на 2 g при пациенти без билиарна обструкция.

При различни дози и пътища на въвеждане в урината на хора с нормална бъбречна функция до 12 часа след апликацията се екскретира 20-30% от въведеното количество. След 15-минутна интравенозна инфузия на доза от 2 g в урината са установени концентрации по-високи от 2200 µg/ml. След интрамускулно въвеждане на 2 g концентрациите в урината достигат максимални стойности от порядъка на 1000µg/ml.

При многократно въвеждане на сефорегазоне не настъпва кумулиране на препарата при здрави доброволци.

Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност

При пациенти с чернодробна недостатъчност, серумният полуживот е пролонгиран, като екскрецията с урината се увеличава. При пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност може да се наблюдава кумулиране на сефорегазоне в серума.

Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност

Максималните серумни концентрации, площта под кривата и серумния полуживот са сходни при здрави хора и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При плъхове преди пубертета въвеждането на различни изпитвани дози сефорегазоне е довело до нарушения в развитието на тестисите. Субкутанното въвеждане на 1000 mg/kg дневно (приблизително 16 пъти средната доза за възрастен човек) е довело до редуция на теглото на тестисите, спиране на сперматогенезата, редуция на популацията от герминални клетки и вакуолизация на цитоплазмата на Сертолиевите клетки. Тежестта на лезиите е доза-зависима в диапазона между 100 и 1000mg/kg дневно; ниската доза предизвиква минимални промени в сперматоцитите. При възрастни плъхове не са наблюдавани подобни ефекти. Хистологично лезиите са обратими с изключение на тези наблюдавани при



високите дози. При тези изследвания не е проследено последващото развитие на репродуктивните функции при плъхове. Не е установено дали този ефект би се проявил и при хората.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на неактивните съставки

Няма

6.2 Несъвместимости

Аминогликозиди

Разтвори сефорегазоне и аминогликозиди не трябва да се смесват директно, тъй като е налице физикохимична несъвместимост между тях. В случай, че се налага провеждане на комбинирана терапия с сефорегазоне и аминогликозид (вижте раздел 4.1. Терапевтични показания), това трябва да стане чрез последователно интермитентно интравенозно въвеждане, като след въвеждане на едното лекарство инфузионната система трябва да се промие добре с подходящ разтворител. Препоръчва се също така сефорегазоне да се прилага преди аминогликозида.

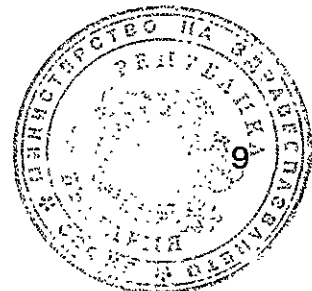
6.3. Срок на годност

2 години

Следните парентерални разтворители и приблизително концентрации на сефорегазоне дават стабилни разтвори при следните условия за определен период от време. Контролирана температура (от 15 до 25⁰C) за 24 часа (след означения период от време неизползваният остатък от разтвора трябва да се унищожава)

Разтвори	приблизителна концентрации
Бактериостатична вода за инжекции	300 mg/ml
5% декстроза	2 mg до 50 mg/ml
5% декстроза и Рингер Лактат	2 mg до 50 mg/ml
5% декстроза и 0.9% натриев хлорид	2 mg до 50 mg/ml
5% декстроза и 0.2% натриев хлорид	2 mg до 50 mg/ml
10% декстроза	2 mg до 50 mg/ml
Рингер Лактат	2 mg/ml
0.5% Лидокаин хидрохлорид	300 mg/ml
0.9% натриев хлорид	2 mg до 300 mg/ml
Нормозол М и 5% декстроза	2 mg до 50 mg/ml
Нормозол R	2 mg до 50 mg/ml
Стерилна вода за инжекции	300 mg/ml

Приготвените разтвори на сефорегазоне могат да се съхраняват в пласмасова или стъклена спринцовка, или мек пласмасов контейнер за парентерални разтвори, до 5 дни в хладилник при температура от 2 до 8⁰C.



Разтвори	приблизителна концентрация
Бактериостатична вода за	300 mg/ml
5% декстроза инжекция	2 mg до 50 mg/ml
5% декстроза и 0.9% натриев хлорид	2 mg до 50 mg/ml
5% декстроза и 0.2% натриев хлорид	2 mg до 50 mg/ml
Рингер Лактат	2 mg/ml
0.5% Лидокаин хидрохлорид	300 mg/ml
0.9% натриев хлорид	2 mg до 300 mg/ml
Нормозол М и 5% декстроза	2 mg до 50 mg/ml
Нормозол R	2 mg до 50 mg/ml
Стерилна вода за инжекции	300 mg/ml

Приготвените разтвори на seforerazone могат да се съхраняват в стъклена или пласмасова спринцовка, или мек пласмасов контейнер за парентерални разтвори, до 3 седмици в хладилник при температура от -20 до -10°C.

Разтвори	приблизителна концентрация
5% декстроза	50 mg/ml
5% декстроза и 0.9% натриев хлорид	2 mg /ml
5% декстроза и 0.2% натриев хлорид	2 mg/ml

5 седмици

0.9% натриев хлорид инжекция	300 mg/ml
Стерилна вода за инжекции	300 mg/ml

Приготвените разтвори на seforerazone могат да се съхраняват в пласмасова спринцовка или мек пласмасов контейнер за парентерални разтвори.

Замръзналите разтвори трябва да се затоплят при стайна температура преди употреба. След размразяването неизползваната част трябва да се унищожи. Не замразявайте повторно!

6.4. Специални условия за съхранение

При температура под 25°C

6.5. Вид и съдържание на опаковката

стъклен флакон

6.6. Указания за приложение

Интравенозно приложение

Флаконите със стерилен прах seforerazone първоначално се разтварят с минимум 2.8ml на грам seforerazone, от който и да било от съвместимите разтворители, изброени по-долу, подходящ за интравенозно приложение. За по-лесно разреждане се препоръчва използването на 5 ml съвместим разтворител за грам seforerazone.

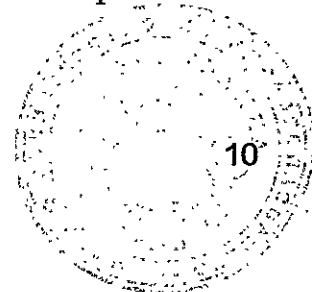


Таблица 1. Разтвори за начално разтваряне

5% декстроза
10% декстроза
5% декстроза и 0.9% натриев хлорид
10% декстроза
0.9% натриев хлорид
Нормозол М и 5% декстроза
5% декстроза и 0.2% натриев хлорид
Нормозол R
Стерилна вода за инжекции

След това цялото количество от разтвора се доразрежда с някое от средствата за интравенозно инфузия, изброени в таблицата по-долу:

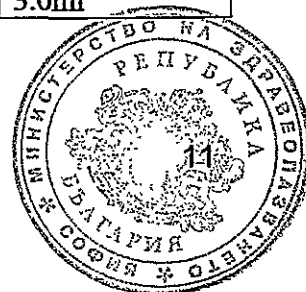
Таблица 2. Вехикулуми за интравенозна инфузия

5% декстроза
10% декстроза
5% декстроза и Рингер Лактат
Рингер Лактат
0.9% натриев хлорид
5% декстроза и 0.9% натриев хлорид
Нормозол М и 5% декстроза
Нормозол R
5% декстроза и 0.2% натриев хлорид

Интрамускулно приложение

Стерилната вода за инжекции или бактериостатичната вода за инжекции могат да бъдат използвани за приготвяне на разтвор на сефопераzone за интрамускулно приложение. Когато трябва да се въвеждат концентрации от 250 mg/ml и по-големи, трябва да се използва разтвор на лидокаин. Тези разтвори трябва да се приготвят като се използва стерилна вода за инжекции и 2% лидокаин хидрохлорид, което е приблизително 0,5% разтвор на Лидокаин хидрохлорид. Препоръчва се разтварянето да се извърши на два етапа, както следва: първо – прибавете необходимото количество стерилна вода за инжекции и го разклатете докато сефопераzone прах се разтвори напълно; второ – прибавете необходимото количество 2% лидокаин и разклатете.

	Крайна концентрация на сефопераzone	Стъпка 1, обем стерилна вода за инжекции	Стъпка 2, обем 2% лидокаин	Обем, който се изхвърля*
1.0g флакон	250mg/ml 333mg/ml	2.6ml 1.8ml	0.9ml 0.6ml	4.0ml 3.0ml



* - Във флакона се съдържа достатъчно количество от лекарственото вещество, за да може да се постигнат посочените обеми на разреждане.

7. Притежател на разрешението за употреба

Pfizer HCP
235 East 42nd Street, New York
NY 10017-5755, USA

8. Номер на разрешението за употреба

20020112

9. Дата на първа регистрация

06.02.2002

10. Дата на последна редакция на текста

02.04.2002

