

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefozon 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține cefoperazonă 500 mg sub formă de cefoperazonă sodică.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Pulbere higroscopică de culoare albă sau slab gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Cefoperazona este indicată pentru tratamentul următoarelor infecții determinate de microorganisme sensibile la cefoperazonă și care necesită tratament parenteral (vezi pct. 5.1):

- Infecții intraabdominale (inclusiv peritonite),
- Infecții ale tractului urinar,
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi,
- Infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare,
- Septicemie,
- Infecții ginecologice (inclusiv boală inflamatorie pelvină și endometrite)

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza uzuală

Adulți

Doza uzuală este de 2 - 4 g cefoperazonă pe zi, administrată divizat, la intervale de 12 ore, în prize egale.

Pentru tratamentul infecțiilor severe sau al infecțiilor produse de germeni mai puțin sensibili, doza și/sau frecvența administrării pot fi crescute, până la maximum 8-12 g cefoperazonă pe zi, divizat în 2 - 4 prize egale.

Copii

Deși siguranța administrării cefoperazonei la copii sub 12 ani nu a fost pe deplin stabilită, se pot recomanda doze de 50 - 150 mg cefoperazonă/kg corp și zi, administrate în 2 sau 3 prize pentru tratamentul infecțiilor ușoare și moderate la copiii cu vârsta mai mare de 1 lună.

Durata tratamentului depinde de tipul infecției, dar acesta trebuie continuat cel puțin 48 – 72 ore după dispariția febrei sau apariția semnelor de eradicare a infecției. Deși o serie de alte chimioterapice antibacteriene sunt de preferat, dacă cefoperazona este utilizată în tratamentul infecțiilor produse de *Streptococcus pyogenes* (streptococ beta-hemolitic de grup A), tratamentul trebuie continuat cel puțin 10 zile, pentru a reduce riscul reumatismului poliarticular acut sau al glomerulonefritei.

#### Vârstnici

Ajustarea dozei este necesară la pacienții în vârstă cu tulburări ale funcției renale.

#### Pacienți cu tulburări renale și hepatice

În cazul pacienților cu tulburări hepatice și obstrucție biliară, doza nu trebuie să depășească 4 g cefoperazonă pe zi. Dacă se crește doza, trebuie monitorizată concentrația plasmatică de cefoperazonă. În general, la pacienții cu tulburări renale nu este necesară modificarea dozei. Totuși, în cazul creșterii dozei, concentrația plasmatică de cefoperazonă trebuie monitorizată și, dacă se produce acumularea medicamentului, se vor institui măsuri pentru scăderea acesteia. La pacienții hemodializați, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este ușor scăzut și dozarea trebuie realizată astfel încât cefoperazona să fie administrată la sfârșitul ședinței de dializă.

#### Modul de administrare

- lidocaină 1% (doar pentru soluțiile care se administrează imediat după preparare).

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefoperazonă, la alte antibiotice beta-lactamice sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 4.4).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de începerea tratamentului cu cefoperazonă se va face o anamneză atentă pentru evidențierea antecedentelor de hipersensibilitate la cefalosporine, peniciline sau alte antibiotice beta-lactamice. Apariția oricăror manifestări alergice impune întreruperea tratamentului cu cefoperazonă.

Se recomandă prudență la pacienții alergici la peniciline (5-10% prezintă reactivitate imunologică încrucișată pentru cefalosporine). La acești pacienți tratamentul se inițiază sub supravegherea medicului, deoarece eventuala reacție alergică poate fi de mare gravitate (inclusiv șoc anafilactic potențial letal).

Utilizarea necorespunzătoare a cefoperazonei, similar altor antibiotice, poate duce la selecționarea unor tulpini bacteriene rezistente.

Foarte rar, în timpul tratamentului, poate să apară diaree severă și persistentă; în acest caz se impune întreruperea administrării antibioticului. Dacă simptomatologia persistă trebuie suspectată colita pseudomembranoasă; în această situație se recomandă efectuarea colonoscopiei pentru confirmarea diagnosticului și instituirea tratamentului specific. Cefoperazona trebuie administrată cu prudență la pacienții cu antecedente de tulburări gastro-intestinale, îndeosebi colită.

Tratamentul cu cefoperazonă poate determina deficiența vitaminei K datorită supresiei florei intestinale, care în mod fiziologic o sintetizează. Grupul cu risc include pacienții cu aport dietetic deficitar, alcoolism, sindrom de malabsorbție și pacienți cu regimuri de alimentație parenterală prelungită. La acești pacienți se va monitoriza timpul de protrombină și se va administra vitamina K în funcție de necesități.

Administrarea de cefoperazonă în icterul fiziologic al nou-născuților poate determina creșterea riscului de apariție a encefalopatiei bilirubinice.

Acest medicament conține sodiu, lucru care trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

##### *Alcool etilic*

Reacții de tip disulfiram, caracterizate prin înroșirea feței, cefalee, greață, vărsături, transpirație și tahicardie, au apărut la ingestia de alcool etilic în mai puțin de 72 ore după administrarea de cefoperazonă. Simptomele apar după mai puțin de 15-30 minute de la ingestia alcoolului etilic și dispar 1-2 ore mai târziu. Aceste reacții nu apar dacă alcoolul etilic este ingerat înainte de prima doză de cefoperazonă. Reacții de tip disulfiram au fost observate și în cazul altor antibiotice beta-lactamice, care conțin gruparea N-metiltiotetrazol (cefamandol, cefotetan) și apar ca urmare a acumulării acetaldehidei. Ingestia de alcool etilic trebuie evitată timp de 72 ore după administrarea de cefoperazonă.

##### *Aminoglicozide*

Studiile *in vitro* indică faptul că activitatea antibacteriană a cefoperazonei și a aminoglicozidelor poate fi aditivă și sinergică pe unii bacili gram-negativ, inclusive *Pseudomonas aeruginosa* și *Serratia marcescens*. În cazul tratamentului asociat cu aminoglicozide, se recomandă testarea *in vitro* a sensibilității germenilor.

Administrarea concomitentă de aminoglicozide și cefalosporine poate crește riscul nefrotoxicității în timpul tratamentului. Chiar dacă nu există date referitoare la cefoperazonă, este recomandată monitorizarea funcției renale, în special la pacienții cu tulburări renale care au fost tratați concomitent și cu aminoglicozide.

##### *Acid clavulanic*

Studiile *in vitro* privind cefoperazona și acidul clavulanic, un inhibitor de beta-lactamază, au arătat un efect sinergic pe mulți germeni: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* și *Bacteroides fragilis*.

##### *Sulbactam*

Rezultatele indică efect bactericid sinergic pe germenii gram-negativ și gram-pozitiv producători de beta-lactamază, inclusiv *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* și *Bacteroides*. Sulbactamul este un inhibitor de beta-lactamază cu afinitate mare, legându-se ireversibil de anumite beta-lactamaze.

O asociere în raport de 1:1 cefoperazonă – sulbactam administrată parenteral a fost eficace în tratamentul infecțiilor tractului urinar, respirator sau cutanate și ale țesuturilor moi, determinate de bacteriile producătoare de beta-lactamază, inclusiv *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* și *Pseudomonas*.

##### *Diuretice*

Administrarea cefalosporinelor cu diuretice poate determina nefrotoxicitate. Asocierea trebuie evitată la pacienții cu tulburări renale.

##### *Cloramfenicol*

În cadrul testărilor *in vitro*, s-a demonstrat că cloramfenicolul are efect antagonist cu antibioticele beta-lactamice, inclusiv cu cefoperazona, de aceea nu se recomandă administrarea concomitentă a acestora.

##### *Investigații de laborator*

Cefoperazona poate determina o reacție fals pozitivă pentru glicozurie în cazul folosirii metodelor oxidative (test cu reactiv Benedict sau Fehling).

În timpul terapiei cu cefoperazonă poate apărea un rezultat pozitiv al testului Coombs.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

În timpul sarcinii, medicamentul trebuie administrat cu prudență, numai dacă este absolut necesar și după evaluarea de către medic a raportului beneficiu potențial matern/risc fetal. Nu se recomandă utilizarea medicamentului în timpul alăptării.

##### Fertilitatea:

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen. Durata maximă a studiilor de toxicitate cu Cefozon pe animale este de șase luni. În niciunul dintre studiile genetice de toxicologie cu Cefozon, in vivo sau in vitro, nu arată nici un potențial mutagen fie la nivel cromozomial sau subcromozomal. Cefozon nu a produs afectarea fertilității și nu a avut efecte asupra performanței reproductive generale sau asupra dezvoltării fătului, când este administrat subcutanat în doze zilnice de până la 500 la 1000 mg / kg, înainte și în perioada de împerechere, la femelele gestante de șobolan în timpul sarcinii.

Aceste doze sunt de 10 la 20 de ori mai mari decât doza clinică estimată

Cefozon a avut efecte adverse asupra testiculelor de șobolani prepuberi la toate dozele testate.

Administrarea subcutanată de 1000 mg / kg pe zi (aproximativ de 16 ori doza medie pentru un adult la om) a dus la reducerea greutatei testiculelor, întreruperea spermatogenezei, reducerea populației de celule germinale și vacuolizarea citoplasmei celulelor Sertoli.

Severitatea leziunilor a fost dependentă de doză, în intervalul de la 100 la 1000 mg / kg pe zi dozele mici au determinat o scădere minoră în spermatozoidelor. Acest efect nu a fost observat la șobolani adulți. Histologic, leziunile au fost reversibile la toate, dar cele mai înalte niveluri de dozare. Cu toate acestea, aceste studii nu au evaluat dezvoltarea ulterioară a funcției de reproducere la șobolani. Relația dintre aceste observații și oameni este necunoscută.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medicamentul nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

*Tulburări ale sistemului imunitar:* erupție cutanată tranzitorie, urticarie, febră și rar anafilaxie la fel ca toate cefalosporinele. Pacienții alergici la cefoperazonă pot prezenta hipersensibilitate încrucișată cu alte cefalosporine și peniciline.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:* erupție cutanată tranzitorie, prurit.

*Infecții și infestări:* similar altor antibiotice cu spectru larg, este posibilă creșterea excesivă a organismelor non-susceptibile, inclusiv *Candida spp.* Dacă apare o suprainfecție, trebuie instituit un tratament corespunzător.

*Tulburări gastro-intestinale:* greață, vărsături, diaree, colită pseudomembranoasă. Dacă diareea este severă și persistentă se impune întreruperea administrării antibioticului. Dacă simptomatologia persistă trebuie suspectată colita pseudomembranoasă. Se va institui tratamentul adecvat.

*Tulburări hepatobiliare:* creșteri tranzitorii ale valorilor serice a enzimelor hepatice.

*Tulburări hematologice și limfatice:* neutropenie reversibilă, eozinofilie tranzitorie, hipoprotrombinemie și deficiența de vitamina K. Precauții speciale sunt cerute la pacienții cu aport nutrițional deficitar, malabsorbție sau abuz de alcool etilic. Dacă există riscul de sângerare trebuie administrată vitamina K.

*Tulburări renale și ale căilor urinare:* în timpul administrării concomitente cu aminoglicozide sau diuretice se poate agrava insuficiența renală.

*Tulburări ale sistemului nervos:* cefalee și scăderea semnificativă a albuminei; dacă este utilizată în icterul fiziologic al nou-născuților poate determina creșterea riscului encefalopatiei bilirubinice. La doze mari, în special în caz de insuficiență renală, beta-lactaminele pot declanșa encefalopatie metabolică (tulburări ale stării de conștiență, mișcări anormale, convulsii).

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:* durere, indurație și înroșire la locul injectării.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

### *Simptome*

Supradozajul poate determina convulsii, tulburări renale și prelungirea timpului de protrombină.

### *Tratament*

Tratamentul este simptomatic cu menținerea funcțiilor vitale și a balanței hidro-electrolitice. Timpul de protrombină sau INR trebuie monitorizat și trebuie administrată vitamina K. Dacă apar convulsii trebuie administrate medicamente anticonvulsivante.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, cefalosporine de generația a III-a, codul ATC: J01DD12.

Cefoperazona este o cefalosporină de generația a III-a, bactericidă, cu spectru larg. Inhibă sinteza peretelui celular prin blocarea transpeptidazei peptidoglicanului și activării enzimelor autolitice din peretele celular.

### *Spectru de acțiune*

Similar celorlalte cefalosporine injectabile de generația a III-a (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona), cefoperazona este, în general, mai puțin activă *in vitro* pe stafilococi decât cele din prima generație, dar are un spectru mai larg pe bacteriile gram-negativ comparativ cu cefalosporinele din prima și a doua generație.

Bacterii sensibile: *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Citrobacter diversus*, *Klebsiella spp.*, streptococi, *Streptococcus pneumoniae* sensibil la penicilină, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, peptostreptococi, *Clostridium perfringens*.

Bacterii moderat sensibile: stafilococi metilino-sensibili.

Bacterii inconstant sensibile: *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *Morganella morganii*, *Yersinia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Bacterii rezistente: enterococi, *Listeria*, stafilococi metilino-rezistenți, *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile*, anaerobi gram-negativ).

*In vitro*, este mai puțin activă decât cefotaxima sau ceftriaxona pe cele mai multe *Enterobacteriaceae*, dar este mai activă pe *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Rezistență

Cefoperazona este mai susceptibilă la inactivare de către beta-lactamaze decât cefotaxima și cefuroxima. Este, în general, rezistentă la beta-lactamaze care acționează în principal ca cefalosporinaze și nu este hidrolizată de obicei de enzimele produse de *Pseudomonas aeruginosa* sau *Staphylococcus aureus*. Totuși, cefoperazona poate fi inactivată de către  $\beta$ -lactamaze de tip TEM și SHV-1, cefalosporinaze de tip 1 Richmond-Sykes și penicilinaze de tip III și IV.

Este, de asemenea, hidrolizată de o  $\beta$ -lactamază produsă de *B. fragilis*.

Deși s-a observat rezistența încrucișată între cefoperazonă și cefotaximă, rezistența între cefalosporinele generației a treia este imprevizibilă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

În toate studiile farmacocinetice s-a utilizat sarea de sodiu a cefoperazonei; dozajul și concentrațiile medicamentului sunt exprimate în cefoperazonă bază.

#### Absorbție

Deoarece cefoperazona nu se absoarbe la nivel gastro-intestinal, se administrează parenteral. După administrarea unei singure doze intramuscular de 1 g sau 2 g cefoperazonă la adulții sănătoși, concentrația plasmatică la 1-2 ore este de 65-74  $\mu\text{g/ml}$ , respectiv de 97-111  $\mu\text{g/ml}$ . Concentrația plasmatică de cefoperazonă realizată la 8 ore este de 7  $\mu\text{g/ml}$  după o doză de 1 g intramuscular și de 14  $\mu\text{g/ml}$  după 2 g intramuscular. După administrarea în perfuzie intravenoasă timp de 15 minute a unei doze unice de 1 g, 2 g, 3 g sau 4 g cefoperazonă la adulții sănătoși, concentrațiile plasmatică realizate au fost de 153  $\mu\text{g/ml}$ , 253  $\mu\text{g/ml}$ , 340  $\mu\text{g/ml}$ , respectiv de 506  $\mu\text{g/ml}$  la sfârșitul perfuziei intravenoase și de 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , 2  $\mu\text{g/ml}$  și de 6  $\mu\text{g/ml}$  după 12 ore. După administrarea unei doze de 2 g în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute la adulții sănătoși, concentrația plasmatică realizată imediat a fost 232,8  $\mu\text{g/ml}$  la sfârșitul perfuziei, 92,8  $\mu\text{g/ml}$  după 1 oră, 18,7  $\mu\text{g/ml}$  după 4 ore și 1,2  $\mu\text{g/ml}$  după 12 ore.

#### Distribuție

După administrarea intramusculară sau intravenoasă, cefoperazona este distribuită în mare măsură în țesuturi, fluide și oase. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10-13 l la adulți și 0,5 l/kg la nou-născuți.

Realizează concentrații mici în LCR după administrarea intramusculară sau intravenoasă a unei doze uzuale la pacienții cu meningele neinflamate. După administrarea unei doze de 50 mg/kg la nou-născuții în vârstă de 2-3 săptămâni, concentrațiile realizate în LCR la 1-4 ore de la administrare au fost de 2,8-9  $\mu\text{g/ml}$  la nou-născuții cu meningită, respectiv 1,1-7  $\mu\text{g/ml}$  la cei fără meningită.

Concentrațiile în bilă după administrarea intramusculară sau intravenoasă a unei doze uzuale sunt, în general, de 1000 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatică. La pacienții cu tub de dren în T și funcția hepatică relativ normală, concentrația maximă atinsă în bilă este cuprinsă între 675  $\mu\text{g/ml}$  și 6,1 mg/ml. După administrarea rapidă intravenoasă a unei doze unice de 2 g, concentrațiile biliare sunt 66  $\mu\text{g/ml}$  și 6 mg/ml, la 0,5 ore, respectiv 3 ore de la administrare. Chiar dacă la pacienții cu tulburări biliare sau hepatocelulare concentrațiile de cefoperazonă în bilă sunt mai mici, pot fi atinse concentrații terapeutice.

Cefoperazona se leagă în proporție de 93% de proteinele plasmatică la concentrații de 25  $\mu\text{g/ml}$ , în proporție de 90% la 250  $\mu\text{g/ml}$  și 82% la 500  $\mu\text{g/ml}$ . Cefoperazona traversează bariera fetoplacentară. Concentrația maximă de cefoperazonă în sângele din cordonul ombilical se atinge, în general, la 1 oră după administrarea medicamentului la mamă. După o doză unică de 1 g sau 2 g, concentrațiile în lichidul amniotic sunt de 2,8-4,8  $\mu\text{g/ml}$  și în sângele din cordonul ombilical sunt de 25  $\mu\text{g/ml}$ . Este excretată în concentrații mici în laptele matern, iar concentrațiile atinse în lapte sunt de 0,4-0,9  $\mu\text{g/ml}$  la administrarea intravenoasă a unei singure doze de 1 g.

#### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $T_{1/2}$ ) la adulții cu funcție renală și hepatică normală este cuprins între 1,6-2,6 ore. La pacienții cu tulburări hepatice,  $T_{1/2}$  este prelungit, iar excreția urinară

a medicamentului este crescută. Într-un studiu efectuat la pacienți cu obstrucție a căilor biliare sau ciroză,  $T_{1/2}$  este de 3,4-7,1 ore.  $T_{1/2}$ , concentrația plasmatică maximă și aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) la pacienții cu tulburări ale funcției renale nu sunt substanțial diferite față de cele observate la pacienții cu funcție renală normală.

Cefoperazona este excretată în urină prin filtrare glomerulară și mai puțin prin secreție tubulară. La pacienții cu funcție renală și hepatică normală, concentrația în urină poate fi mai mare de 2,2 mg/ml după 15 minute de la administrarea în perfuzie intravenoasă a unei doze unice de 2 g și de aproximativ 1 mg/ml la administrarea intramusculară a unei doze unice de 2 g.

Deoarece cefoperazona este eliminată în principal prin mecanism non-renal, administrarea de probenecid are un efect slab asupra concentrației plasmatică sau asupra  $T_{1/2}$ . Cefoperazona este eliminată prin hemodializă. Nu există informații asupra eficienței dializei peritoneale în cazul cefoperazonei.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### *Studii de genotoxicitate și carcinogenitate*

Studiile la animale și studiile *in vitro* nu au arătat un efect mutagen al cefoperazonei la nivel cromozomial. Studiile nu au furnizat date pentru evaluarea unui potențial efect carcinogen al cefoperazonei.

#### *Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere*

Studiile asupra reproducerii la șoareci, șobolani sau maimuțe folosind doze de 10 ori mai mari decât dozele uzuale la om nu au indicat tulburări de fertilitate sau malformații la nivelul membrilor la făt. Cefoperazona a produs reacții adverse la șobolani imaturi. Reducerea populației de celule germinale și apariția de vacuole în citoplasma celulelor Sertoli apar după administrarea subcutanată a unei doze de 1000 mg cefoperazonă/kg și zi (aproximativ de 16 ori doza medie la om). Gravitatea leziunilor a fost dependentă de doza administrată, cuprinsă între 100-1000 mg/kg; o doză mai mică determină scăderea ușoară a spermatoцитelor. Efectul asupra spermatoцитelor nu a fost observat la șobolani adulți. Leziunile induse de cefoperazonă au fost reversibile din punct de vedere histologic la doze mari; studiile nu au evidențiat ulterior modificări ale funcției reproductive. Reacțiile adverse la nivelul testiculelor (reducerea mărimii testiculelor, degenerescența tubilor seminiferi, întârzierea maturării epiteliului germinal) au apărut la șobolani imaturi care au primit alte antibiotice beta-lactamice ce conțin o catenă laterală de N-metiltiotetrazol, la fel ca și cefoperazona (de exemplu, cefamandol, cefotetan). Relevanța acestor manifestări în cazul oamenilor nu este cunoscută.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

### 6.2 Incompatibilități

Amestecarea cefoperazonei cu aminoglicozide poate determina inactivarea celor două tipuri de antibiotice. În cazul în care trebuie administrate în asociere, se vor injecta în locuri diferite.

Soluțiile de CEFOZON și cele de aminoglicozide nu trebuie amestecate direct, deoarece există o incompatibilitate fizică între ele. Dacă este luat în considerare tratamentul cu CEFOZON combinat cu o aminoglicozidă (vezi punctul **4.1 Indicații terapeutice**), acesta poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă intermitentă, cu condiția să se utilizeze tuburi intravenoase secundare separate și, între doze, tubul primar intravenos să fie irigat în mod adecvat cu o soluție compatibilă. De asemenea, este recomandat ca CEFOZON să fie administrat înainte de aminoglicozidă. Se recomandă testarea *in vitro* a eficacității acestei combinații de medicamente.

Cefoperazona este compatibilă cu următorii solvenți:

- apă pentru preparate injectabile;
- soluție de NaCl 0,9%;
- soluție de glucoză 5% sau 10%;
- lidocaină 1% (doar pentru soluțiile care se administrează imediat după preparare).

### 6.3 Perioada de valabilitate

După ambalarea pentru comercializare - 2 ani

După reconstituire - este recomandată utilizarea imediată a soluției reconstituite.

Soluția reconstituită cu apă pentru preparate injectabile este stabilă 24 ore după păstrare la frigider (2°-8°C).

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

La temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip II, prevăzut cu dop din cauciuc butilic de culoare neagră, sigilat cu o capsă din aluminiu, conținând 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În general administrarea se va face la intervale de 12 ore și în cazuri particulare la intervale de 6 ore.

Durata totală a tratamentului este stabilită de medic pentru fiecare pacient în parte și este de 48-72 de ore de la dispariția completă a febrei și a semnelor și simptomelor de infecție.

Dacă cefoperazona este utilizată în tratamentul infecțiilor produse de *Streptococcus pyogenes* (streptococ beta-hemolitic de grup A), tratamentul trebuie continuat cel puțin 10 zile, pentru a reduce riscul apariției unor complicații pe termen lung (reumatismului poliarticular acut sau al glomerulonefritei).

#### Prepararea soluției în vederea administrării intramusculare

Cefozon se administrează în perfuzie lentă (15 – 30 minute) în venă.

Pentru obținerea unei diluții inițiale, de 250 mg/ml, în flacon trebuie adăugat câte 2,8 ml apă pentru preparate injectabile la fiecare gram pulbere, apoi se agită energic până la dizolvare. Ulterior, se adaugă 1 ml soluție clorhidrat de lidocaină 2 % și se agită energic.

Pentru obținerea unei diluții inițiale, de 333 mg/ml, în flacon trebuie adăugat câte 2 ml apă pentru preparate injectabile la fiecare gram pulbere, apoi se agită energic până la dizolvare. Ulterior se adaugă 0,6 ml soluție clorhidrat de lidocaină 2% și se agită energic.

#### Prepararea soluției în vederea administrării intravenoase

Pentru obținerea unei diluții inițiale, trebuie adăugat în flacon minimum 2,8 ml (preferabil 5 ml) apă pentru preparate injectabile la fiecare gram pulbere. Pentru administrarea în perfuzie intermitentă, soluția rezultată trebuie diluată în continuare într-un dizolvant adecvat și administrată în decurs de 15–30 minute. În vederea administrării în perfuzie intravenoasă continuă, soluția obținută trebuie diluată în continuare până la o concentrație finală de 2-25 mg/ml.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie administrată imediat după preparare.



Soluția reconstituită cu apă pentru preparate injectabile se poate păstra timp de 24 ore la temperaturi sub 25°C și 5 zile la frigider (2°-8°C).

Dacă soluția nu se administrează imediat, responsabilitatea revine personalului medical care manipulează și administrează medicamentul. Soluția rămasă neutilizată se aruncă.

Cefoperazona este compatibilă cu următorii solvenți:

- apă pentru preparate injectabile;
- soluție de NaCl 0,9%;
- soluție de glucoză 5% sau 10%;

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

E.I.P.I.CO MED S.R.L.

B-dul Unirii nr. 6, bloc 8 C, scara 1, etaj 3, ap. 9, sector 4

București

România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12678/2019/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.