

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cefozon 2 g pulbere pentru soluție injectabilă /perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține cefoperazonă 2 g sub formă de cefoperazonă sodică.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu

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 colecistite, angiocolite, peritonite),
- Infecții de tract urinar,
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi,
- Infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare,
- Septicemie,
- Infecții ginecologice (inclusiv boală inflamatorie pelvină și endometrite)
- De asemenea CEFOZON 2 g poate fi administrat preoperator pentru a scădea frecvența infecțiilor postoperatorii la nivelul plăgii la pacienții cu intervenții chirurgicale abdominale sau pelvine (caz în care există risc de infecție peritoneală).

În funcție de tipul intervenției chirurgicale și de spectrul de microorganisme patogene suspectate, cefoperazona trebuie asociată cu un antibiotic adecvat al cărui spectru de acțiune include microorganisme anaerobe.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți, pacienți vârstnici și copii cu vârsta de 12 ani și peste și care au greutatea corporală mai mare de 50 kg

Doza uzuală este de 2 - 4 g cefoperazona pe zi (1 - 2 flacoane **Cefozon 2 g**), 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 6-12 g cefoperazona pe zi, divizat în 2 - 4 prize egale.

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 12 ani

Deși siguranța administrării cefoperazonei la copii sub 12 ani nu a fost pe deplin stabilită, se pot recomanda doze de 100 - 150 mg cefoperazonă/kg și zi, administrate în 2 sau 3 prize pentru tratamentul infecțiilor ușoare și moderate la copiii cu vârsta peste 1 lună.

Recomandări speciale de dozaj

Tratament profilactic perioperator

Doza zilnică uzuală de cefoperazonă trebuie administrată cu 30-90 de minute înaintea intervenției chirurgicale. În general, este suficientă o singură administrare.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de cefoperazonă, dacă funcția hepatică este normală. Totuși, în cazul creșterii dozei, concentrația plasmatică de cefoperazona trebuie monitorizată și, dacă se produce acumularea medicamentului, se vor institui măsuri pentru scăderea acesteia.

Insuficiență hepatică

În cazul pacienților cu afectări hepatice și obstrucție biliară, doza nu trebuie să depășească 4 g cefoperazonă pe zi. Dacă se crește doza, trebuie monitorizată concentrația plasmatică de cefoperazonă. (vezi pct. 4.8).

În caz de insuficiență renală și hepatică severe concomitente, trebuie monitorizate periodic concentrațiile plasmatică ale cefoperazonei și doza ajustată corespunzător pentru copii și adulți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Hemodializă sau dializă peritoneală

La pacienții hemodializați, timpul de înjumătățire plasmatică este ușor scăzut și dozarea trebuie realizată astfel încât cefoperazona să fie administrată la sfârșitul ședinței de dializă, vezi pct. 6.6.

Durata tratamentului

Durata uzuală a tratamentului depinde de caracteristicile infecției. În general, administrarea cefoperazonei trebuie continuată cel puțin 48-72 ore după normalizarea temperaturii corpului și obținerea dovezii eradicării bacteriene. Trebuie avute în vedere recomandările de dozaj pentru fiecare indicații în parte.

Mod de administrare

Cefozon 2 g poate fi administrată fie intramuscular profund, fie intravenoasă în perfuzie intermitentă, în decurs de 15-30 minute, sau în perfuzie continuă, după reconstituirea soluției conform instrucțiunilor (vezi pct. 6.6). Nu se recomandă administrarea intravenoasă în bolus.

Doza și modul de administrare trebuie determinate în funcție de severitatea și localizarea infecției, sensibilitatea microorganismelor patogene, de vârsta și starea clinică a pacientului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacții anterioare de hipersensibilitate imediată și/sau severă la peniciline sau la oricare alte antibiotice beta-lactamice (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este necesară prudență deosebită pentru a determina orice alt tip de reacții de hipersensibilitate preexistente la penicilină sau la alte beta-lactamine, deoarece pacienții hipersensibili la acestea pot avea hipersensibilitate și la cefoperazonă (hipersensibilitate încrucișată).

Există o probabilitate mai mare de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate la cefoperazonă la pacienții cu orice alt tip de reacții de hipersensibilitate sau cu astm bronșic.

Pot să apară reacții de hipersensibilitate cu grade diferite de severitate până la șoc anafilactic (vezi pct. 4.8).

În insuficiența renală severă însoțită de insuficiență hepatică este necesară reducerea dozei precum s-a subliniat la pct. 4.2.

În cazul afectării concomitente a funcției renale și hepatice trebuie monitorizată periodic concentrația plasmatică a cefoperazonei.

În cazul pacienților cu afectări hepatice și obstrucție biliară, doza nu trebuie să depășească 4 g cefoperazona pe zi. Dacă se crește doza, trebuie monitorizată concentrația plasmatică de cefoperazona.

Fiecare administrare a antibioticelor poate determina multiplicarea microorganismelor patogene rezistente la substanța activă utilizată. Trebuie luate în considerare semnele unei infecții secundare cu aceste microorganisme patogene (incluzând candida și fungi). Infecțiile secundare trebuie tratate corespunzător (vezi pct. 5.1).

Colita pseudomembranoasă a fost raportată după utilizarea aproape a tuturor antibioticelor, incluzând cefoperazona. Acest diagnostic trebuie avut în vedere la pacienții cu diaree în cursul sau după tratamentul cu cefoperazonă (vezi pct. 4.8).

În timpul tratamentului pe termen lung se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, hepatice și hemoleucogramei (vezi pct. 4.8).

Medicamentele din clasa cefalosporinelor au tendința să fie absorbite la suprafața membranei eritrocitelor și să reacționeze cu anticorpii îndreptați împotriva medicamentului, determinând pozitivarea testului Coombs și, ocazional, apariția unei anemii hemolitice ușoare. Având în vedere aceasta, poate exista reactivitate încrucișată cu penicilinele.

Deficitul de vitamina K poate să apară rar la pacienții tratați cu cefoperazona. În acest caz, trebuie controlat timpul de protrombină și trebuie administrată vitamina K, dacă este necesar.

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

Consumul de alcool etilic în intervalul de 72 ore de la administrarea CEFOZON 2 g a fost asociată cu apariția unor reacții de tip disulfiram, cu: eritem facial tranzitor, cefalee, hiperhidroză și tahicardie. Pacienții trebuie avertizați să evite consumul de alcool etilic și medicamente care conțin alcool în timpul tratamentului cu cefoperazonă și timp de câteva zile după terminarea acestuia.

Acest medicament conține sodiu. Acest lucru 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

Aminoglicozide

În cazul administrării concomitente a cefalosporinelor și aminoglicozidelor a fost raportat un risc crescut de oto-și nefrotoxicitate. Poate fi necesară ajustarea dozei. În plus, aceste medicamente trebuie administrate separat pentru a evita incompatibilitatea fizico-chimică dintre cefoperazonă și aminoglicozide.

Antibioticele bacteriostatice, cum sunt: cloramfenicol și tetraciclinele, pot antagoniza acțiunea cefoperazonei, în special în infecțiile acute însoțite de multiplicarea rapidă a micro-organismelor. De aceea, administrarea concomitentă a cefoperazonei cu antibiotice bacteriostatice nu este recomandată.

Alte forme de interacțiune

Teste de laborator

În cazuri rare, în cursul tratamentului cu cefoperazonă, testul Coombs poate fi fals-positiv (vezi pct. 4.4).

Metodele neenzimatică pentru determinarea glucozuriei pot determina rezultate fals-pozitive. Din acest motiv, în cursul tratamentului cu cefoperazonă, glucozuria trebuie determinată prin metode enzimatică.

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 subcromosomal. 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 greutateii 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 șobolanii 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

Cefozon nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În timpul tratamentului cu cefoperazonă s-au observat următoarele reacții adverse care dispar spontan sau după întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt clasificate după cum urmează:

Foarte frecvente ($>1/10$),
Frecvente ($>1/100$ și $<1/10$),
Mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$),
Rare ($>1/10000$ și $<1/1000$),
Foarte rare ($<1/10000$), incluzând cazuri izolate.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Rare:

Eozinofilie, neutropenie.
Scăderea hemoglobinei sau hematocritului.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente:

Reacții alergice cutanate (de exemplu: dermatită, urticarie, exantem), prurit, edem cutanat și al articulațiilor.

Rare:

Reacții de hipersensibilitate acută severă până la șoc anafilactic.

Reacțiile de hipersensibilitate acută severă și șocul anafilactic necesită întreruperea imediată a administrării cefoperazonei și inițierea măsurilor terapeutice de urgență adecvate.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente:

Diaree sau scaun moale. Aceste reacții adverse sunt, în general, ușoare și diminuează frecvent în sau după întreruperea tratamentului cu cefoperazonă.

Mai puțin frecvente:

Greață și vărsături.

Foarte rare, incluzând cazuri izolate:

Enterocolită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4).

Dacă în timpul sau după terminarea tratamentului apare diaree severă și persistentă, trebuie avută în vedere colita pseudomembranoasă gravă, și chiar complicații care pot pune viața în pericol, determinate în general de *Clostridium difficile*. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu cefoperazonă și inițierea măsurilor adecvate de tratament: de exemplu antibioterapie specifică cu eficacitate clinică dovedită. Sunt contraindicate antiperistalticele.

Tulburări hepatobiliare

Rare:

Valori serice crescute ale enzimelor hepatice (ASAT, ALAT, fosfatază alcalină).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare:

Creșterea ureei și creatininei serice.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rare, incluzând cazuri izolate:

Flebită, după administrare intravenoasă. Aceasta poate fi redusă la minimum prin injecție lentă (cu durată de 2-4 minute).

Durere la locul injectării.

După injecție intramusculară, pot să apară durere și indurație 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

Agencia 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.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

Simptomatologie

Semnele tipice ale supradozajului sunt de așteptat să corespundă profilului reacțiilor adverse.

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.

Mecanismul de acțiune

Activitatea bactericidă a cefoperazonei rezultă din inhibarea sintezei peretelui celular al bacteriilor.

Mecanismul rezistenței

Cefoperazona este activă împotriva microorganismelor producătoare de anumite tipuri de beta-lactamaze, cum este TEM-1. Cu toate acestea, este inactivată de beta-lactamaze care pot hidroliza eficient cefalosporinele, cum sunt multe dintre beta-lactamazele cu spectru larg și cefalosporinazele cromozomiale, cum sunt enzimele de tip AmpC. Nu este de așteptat ca cefoperazona să fie activă împotriva majorității bacteriilor cu proteine de legare a penicilinei, care au afinitate redusă pentru betalactamine. Rezistența poate fi, de asemenea, mediată prin impermeabilitatea bacteriană sau pompe bacteriene care elimină medicamentul. În același microorganism se pot regăsi mai mult de un mecanism de rezistență.

Valori critice

Valorile critice clinice ale CMI recomandate de EUCAST sunt:

	S≤	R>
<u>Acinetobacter baumannii</u>	ND	ND
<u>Enterobacter aerogenes</u>	ND	ND
<u>Enterobacter cloacae</u>	ND	ND

<u>Escherichia coli</u>	ND	ND
<u>Haemophilus influenzae</u>	ND	ND
<u>Klebsiella oxytoca</u>	ND	ND
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	ND	ND
<u>Moraxella catarrhalis</u>	ND	ND
<u>Morganella morganii</u>	ND	ND
<u>Proteus mirabilis</u>	ND	ND
<u>Proteus vulgaris</u>	ND	ND
<u>Salmonella enteritidis</u>	ND	ND
<u>Salmonella paratyphi</u>	ND	ND
<u>Salmonella spp</u>	ND	ND
<u>Serratia marcescens</u>	ND	ND
<u>Staphylococcus aureus</u>	ND	ND
<u>Stenotrophomonas maltophilia</u>	ND	ND
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	ND	ND

Microbiologie

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru specii selecționate, astfel încât sunt de dorit informații locale despre rezistență, în special atunci când trebuie tratate infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură, încât utilitatea medicamentului, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

Specii frecvent sensibile
Bacterii aerobe Gram-pozitiv
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino- sensibil
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> sensibil la penicilină
Bacterii anaerobe Gram-pozitiv
<i>Peptostreptococcus niger</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Bacterii aerobe Gram-negativ
<i>Citrobacter diversus</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus para-influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>

<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Serratia spp.</i>
<i>Shigella spp</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
Specii moderat sensibile
Bacterii aerobe Gram-pozitiv
<i>Staphylococcus epidermidis</i> metilino- sensibil
Specii inconstant sensibile
Bacterii aerobe Gram-negativ
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Yersinia</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Bacterii cu rezistență naturală (ereditară)
Bacterii aerobe Gram-pozitiv
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino- rezistent
<i>Staphylococcus epidermidis</i> metilino- rezistent
<i>Streptococcus pneumoniae</i> rezistent la penicilină
Bacterii anaerobe Gram-pozitiv
<i>Clostridium difficile</i>
Bacterii aerobe Gram-negativ
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Pseudomonas cepacia</i>
<i>Xanthomonas maltophilia</i>

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cefoperazona este o cefalosporină pentru administrare parenterală. Cefoperazona nu se absoarbe după administrare orală.

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

Absorbție

Deoarece cefoperazona nu se absoarbe la nivel gastro-intestinal, se administrează parenteral.

Distribuție

După administrarea intramusculară sau intravenoasă, cefoperazonă 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 μg/ml la nou-născuții cu meningită, respectiv 1,1-7 μg/ml la cei iară meningită. Concentrațiile în bilă după administrarea intramusculară sau intravenoasă a unei doze uzuale sunt, în general, de 1000 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatice. La pacienții cu tub de dren în T și funcția hepatică relativ normală, concentrația maximă atinsă în bilă este cuprinsă între 675 μg/ml și 6.1 mg/ml. După administrarea rapidă intravenoasă a unei doze unice de 2 g, concentrațiile biliare sunt 66 μg/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.

Cefoperazonă se leagă în proporție de 93% de proteinele plasmatice la concentrații de 25 μg/ml, în proporție de 90% la 250 μg/ml și 82% la 500 μg/ml. Cefoperazonă 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 μg/ml și în sângele din cordonul ombilical sunt de 25 μg/ml. Este excretată în concentrații mici în laptele matern, iar concentrațiile atinse în lapte sunt de 0,4-0,9 μg/ml la administrarea intravenoasă a unei singure doze de 1 g.

Concentrații plasmatice

După administrarea unei singure doze intramuscular de 1 g sau 2 g cefoperazona la adulții sănătoși, concentrația plasmatică la 1-2 ore este de 65-74 μg/ml, respectiv de 97-111 μg/ml. Concentrația plasmatică de cefoperazona realizată la 8 ore este de 7 μg/ml după o doză de 1 g intramuscular și de 14 μg/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 plasmatice realizate au fost de 153 μg/ml, 253 μg/ml, 340 μg/ml, respectiv de 506 μg/ml la sfârșitul perfuziei intravenoase și de 0,5 μg/ml, 2 μg/ml și de 6 μg/ml după 12 ore. După administrarea unei doze de 2 g în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute la adulți sănătoși, concentrația plasmatică realizată imediat a fost 232,8 μg/ml la sfârșitul perfuziei, 92,8 μg/ml după 1 oră, 18,7 μg/ml după 4 ore și 1,2 μg/ml după 12 ore.

Metabolizare

Cefoperazona nu este metabolizată sistemic, dar este transformată în intestinul subțire sub acțiunea florei bacteriene.

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 plasmatice 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.

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

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică și/sau renală

La pacienții cu insuficiență hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit și este crescută excreția urinară.

La pacienții cu insuficiență hepatică și renală cefoperazona se poate acumula în ser.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date relevante care nu au fost descrise în alte secțiuni.

Nu au fost efectuate studii pe termen lung pentru a evalua potențialul carcinogenetic. Totuși, studiile genetice toxicologice *in vivo* și *in vitro* au demonstrat că cefoperazona nu are potențial mutagen la nivel cromozomial sau subcromozomial.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

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.

Cefoperazonă este compatibilă cu următorii solvenți:

- apă pentru preparate injectabile;
 - soluție de NaCl 0,9%;
 - soluție de glucoza 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, sigilat cu o capsă din aluminiu, conținând 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea soluției în vederea administrării intramusculare

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

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

B-dul Unirii nr. 6, Bl. 8C sc.1, ap 9

Sector 4, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12680/2019/01

9. DATA 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> .