

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

CEFOBID IM/IV 1 g  
prášok na injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,1065 g sodnej soli cefoperazónu, čo zodpovedá 1 g cefoperazónu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

CEFOBID IM/IV 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 35,6 mg sodíka v každej injekčnej liekovke.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

prášok na injekčný/infúzny roztok

CEFOBID IM/IV 1 g je biely až takmer biely sterilný kryštalický prášok voľne rozpustný vo vode. Vodný roztok je bezfarebný až nažltlý v závislosti od koncentrácie, pH 25% roztoku je 5,0 – 6,5.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Monoterapia

CEFOBID IM/IV 1 g je indikovaný na liečbu infekcií u dospelých, novorodencov, dojčiat, detí a dospievajúcich, ktoré sú vyvolané citlivými mikroorganizmami:

- infekcie horných a dolných dýchacích ciest;
- infekcie horných a dolných močových ciest;
- peritonitída, cholecystitída, cholangitída a iné intraabdominálne infekcie;
- sepsa;
- meningitída;
- infekcie kože a mäkkých tkanív;
- infekcie kostí a kĺbov;
- zápalové ochorenia malej panvy, endometritída, gonorea a iné infekcie pohlavného ústrojenstva.

##### Profylaxia

CEFOBID IM/IV 1 g môže byť indikovaný u dospelých, novorodencov, dojčiat, detí a dospievajúcich na profylaxiu pooperačných infekcií u pacientov po brušných, gynekologických, kardiovaskulárnych a ortopedických operáciách.

##### Kombinovaná terapia

Vzhľadom na široké spektrum účinku CEFOBIDU IM/IV 1 g sa môže väčšina infekcií adekvátne liečiť týmto antibiotikom v monoterapii. CEFOBID IM/IV 1 g sa však môže podávať aj súběžne s inými antibiotikami, pokiaľ je takáto kombinácia indikovaná.

Pri súběžnom podávaní aminoglykozidov by sa počas liečby mali sledovať funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 6.2).

Do úvahy sa má vziať oficiálne usmernenie o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Vek/skupina pacientov	Dávkovanie
Dospelí a dospelávajúci (> 12 rokov)	2 – 4 g podávaných každých 12 hodín i.v. alebo i.m. cestou. Pri závažných infekciách sa môže dávka zvýšiť a dávkovací interval skrátiť. Podávanie dennej dávky 12 g rozdelenej do rovnakých dávok každých 8 hodín a podávanie dennej dávky až do 16 g rozdelených rovnako do 2, 3 alebo 4 dávok.
Dojčatá a deti (2 mesiace až 11 rokov)	50 - 200 mg/kg/deň dávka každých 8 - 12 hodín. Maximálna dávka nesmie prekročiť 12 g/deň.
Novorodenci	50 mg/kg podávaných každých 12 hodín

i.v. = intravenózne      i.m. = intramuskulárne

#### *Dospelí*

Zvyčajná dávka cefoperazónu pre dospelého pacienta je 2 až 4 g denne, ktorá sa podáva rozdelená v rovnakých dávkach každých 12 hodín. Pri závažných infekciách je možné dennú dávku zvýšiť až na 8 g, ktorá sa podáva rozdelená v rovnakých dávkach každých 12 hodín. Bolo popísané aj podávanie dennej dávky 12 g rozdelenej v rovnakých dávkach každých 8 hodín a podávanie dennej dávky až 16 g rozdelené v 2, 3, alebo 4 dávkach, ktoré prebehlo bez komplikácií. Liečba môže začať skôr, ako sú k dispozícii výsledky testov citlivosti.

V liečbe nekomplikovanej gonokokovej uretritídy sa odporúča dávka 500 mg intramuskulárne jednorazovo.

Liek sa má podávať metódou hlbokaj intramuskulárnej injekcie do veľkej svalovej hmoty vonkajšieho kvadrantu veľkého sedacieho svalu alebo do prednej časti stehna.

#### *Použitie pri poruche funkcie pečene*

U pacientov so závažnou obštrukciou žlčových ciest, pri závažných ochoreniach pečene alebo pri súbežnej poruche funkcie obličiek je nutné dávkovanie upraviť. V takýchto prípadoch by sa bez starostlivého sledovania sérových koncentrácií u týchto pacientov nemala prekročiť dávka 2 g cefoperazónu denne.

#### *Použitie pri poruche funkcie obličiek*

Keďže renálne vylučovanie nie je hlavnou cestou eliminácie cefoperazónu, u pacientov s renálnym zlyhaním nie je potrebná úprava dávkovacej schémy, pokiaľ sa podávajú bežné dávky (2 – 4 g denne). U pacientov s glomerulárnou filtráciou nižšou ako 0,3 ml/s alebo seróvou hladinou kreatinínu nad 310 µmol/l má byť maximálna dávka cefoperazónu 4 g denne.

Počas hemodialýzy sa plazmatický polčas cefoperazónu mierne skracuje, a preto by dávkovacia schéma mala rešpektovať rozvrh dialýz.

#### *Použitie pri súbežnej poruche funkcie pečene a obličiek*

Pokiaľ sa u pacientov súbežne vyskytuje hepatálna aj renálna dysfunkcia, treba sledovať sérové koncentrácie cefoperazónu a podľa potreby upraviť dávkovanie. Bez prísneho sledovania koncentrácií cefoperazónu v sére by v týchto prípadoch nemala byť prekročená denná dávka 2 g cefoperazónu denne.

## *Pediatrická populácia*

### *Dávkovanie u dojčiat a detí*

U dojčiat a detí (2 mesiace až 11 rokov) sa podáva 50 – 200 mg/kg cefoperazónu denne v rozdelených dávkach každých 8 až 12 hodín. Maximálna denná dávka nemá prekročiť 12 g/deň (pozri časť 4.4).

### *Dávkovanie u novorodencov*

U novorodencov sa podáva 50 mg/kg v 12-hodinových intervaloch.

## Spôsob podávania

### *Intravenózne podanie u dospelých a u detí*

Na jednorazovú intravenóznú infúziu sa má každá injekčná liekovka CEFOBIDU IM/IV 1 g riediť 20 ml až 100 ml kompatibilného sterilného intravenózneho roztoku a aplikovať v infúzii počas 15 minút až 1 hodiny. Ak sa na riedenie použije sterilná voda na injekciu, nemá sa jej pridať viac ako 20 ml.

Na prípravu kontinuálnej intravenózneho infúzie by sa mal každý gram cefoperazónu rozpustiť v 5 ml sterilnej vody na injekciu alebo bakteriostatickej vody na injekciu a tento roztok by sa mal pridať do požadovaného množstva vhodného intravenózneho riediaceho roztoku. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6

Maximálna dávka na intravenóznú injekciu by mala byť 2 g cefoperazónu pre dospelého pacienta a 50 mg/kg pre deti. Liek je potrebné rozpustiť vo vhodnom riediacom roztoku na výslednú koncentráciu 100 mg/ml a podávať aspoň počas 3 - 5 minút.

V antibiotickej profylaxii pred chirurgickými výkonmi sa podáva 1 – 2 g intravenózne 30 až 90 minút pred začiatkom operácie. Dávka sa môže opakovať po 12 hodinách, vo väčšine prípadov nie dlhšie než 24 hodín. Pri operáciách s vyšším rizikom infekčných komplikácií (napr. operácie v kolorektálnej oblasti) alebo v prípadoch, kde by infekčná komplikácia mala závažné devastujúce následky (napr. otvorené kardiochirurgické operácie a protetické artroplastiky), je možné v profylaktickom podávaní cefoperazónu pokračovať 72 hodín po ukončení operácie.

## **4.3 Kontraindikácie**

CEFOLID IM/IV 1 g je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na ktorúkoľvek zložku tohto lieku alebo na iné liečivá z rovnakej triedy alebo u pacientov, u ktorých sa preukázala závažná precitlivosť na betalaktámové antibiotiká (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Precitlivosť

U pacientov, ktorí užívajú betalaktámové antibiotiká alebo cefalosporíny vrátane cefoperazónu, boli popísané ťažké a ojedinele dokonca fatálne reakcie z precitlivosti (anafylaktické reakcie). Vznik takejto reakcie je pravdepodobnejší u jedincov s anamnézou precitlivosti na väčšie množstvo rôznych alergénov.

Pred začiatkom liečby cefoperazónom treba dôkladne overiť, či u pacienta v minulosti nedošlo k alergickej reakcii na cefalosporíny, penicilíny alebo iné lieky (pozri časť 4.3 Kontraindikácie). Cefoperazón sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou každému pacientovi, ktorý má v anamnéze alergické reakcie, najmä na lieky.

Pri alergickej reakcii je potrebné ihneď ukončiť ďalšie podávanie lieku a začať primeranú liečbu. Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú urgentnú aplikáciu adrenalínu, zabezpečenie voľných dýchacích ciest, prípadne intubáciu, aplikáciu kyslíka a intravenózne podanie kortikosteroidov.

U pacientov užívajúcich cefoperazón boli hlásené závažné a ojedinele smrteľné kožné reakcie ako toxická epidermálna nekrolýza, Stevenson-Johnsonov syndróm a exfoliatívna dermatitída. Ak sa vyskytne závažná kožná reakcia, treba podávanie cefoperazónu ukončiť a začať s príslušnou liečbou (pozri časť 4.8).

Reakcie z precitlivenosti môžu tiež progredovať do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže vyústiť do infarktu myokardu (pozri časť 4.8).

#### Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Cefoperazón sa vo zvýšenej miere vylučuje žľuchou. U pacientov s ochorením pečene a/alebo obštrukciou žlčových ciest sa predlžuje plazmatický polčas cefoperazónu a zvyšuje sa vylučovanie močom. Aj pri závažnej poruche funkcie pečene sa v žlči dosiahnu terapeutické koncentrácie cefoperazónu a jeho polčas sa predlžuje iba dvojnásobne až štvornásobne (pozri časť 4.2).

#### Všeobecné upozornenie

Pri liečbe cefoperazónom boli hlásené závažné prípady hemorágie vrátane smrteľných prípadov. Zvýšené riziko je u pacientov s nevyhovujúcou diétou, malabsorpčnými stavmi, u pacientov, ktorí sú dlhodobo závislí na parenterálnej výžive a u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulačnú liečbu. Týchto pacientov je potrebné sledovať kvôli príznakom krvácania, trombocytopenie a hypoprotrombinémie. V prípade pretrvávajúceho krvácania bez iného identifikovaného vysvetlenia je potrebné cefoperazón vysadiť.

Podobne ako pri iných antibiotikách môže pri dlhodobom podávaní cefoperazónu dôjsť k rozmnoženiu necitlivých mikroorganizmov, a preto je potrebné pacientov počas liečby starostlivo sledovať aj z tohto hľadiska. Podobne ako pri ostatných systémovo vysoko účinných liekoch aj v tomto prípade sa odporúča pravidelne kontrolovať, či pri dlhšej liečbe nedochádza k poruchám funkcie niektorých orgánových systémov, najmä obličiek, pečene a hematopoetického systému. Toto sledovanie je obzvlášť dôležité u novorodencov, predovšetkým predčasne narodených a u dojčiat.

Po užívaní takmer všetkých antibiotík, vrátane cefoperazónu, bola hlásená hnačka súvisiaca s *Clostridium difficile* (CDAD; *Clostridium difficile* associated diarrhea) a stupeň závažnosti môže byť od miernych hnačiek až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu črevnú flóru a má za následok premnoženie *C. difficile*.

*C. difficile* tvorí toxíny A a B, ktoré napomáhajú rozvoju CDAD. Kmene *C. difficile* produkujúce hypertoxín zvyšujú morbiditu a mortalitu vzhľadom na to, že tieto infekcie môžu byť odolné na liečbu antibiotikami a môžu vyžadovať kolektómiu. U všetkých pacientov, u ktorých sa po užívaní antibiotík objaví hnačka, je treba myslieť na CDAD. Dôležitá je najmä podrobná anamnéza, keďže výskyt CDAD sa hlásil viac ako 2 mesiace od užívania antibiotík.

#### Pediatrická populácia

Cefoperazón sa ukázal ako účinný pri použití u detí. U predčasne narodených detí a u novorodencov sa extenzívne neskúmal, a preto pred začiatkom liečby týchto pacientov je potrebné zvážiť očakávaný prínos a potenciálne riziká liečby (pozri časť 5.3).

U novorodencov s kernikterom cefoperazón nevytesňuje bilirubín z jeho väzbových miest na plazmatických proteínoch.

#### Informácie o pomocných látkach

CEFOBID IM/IV 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 35,6 mg sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka 16 g (pozri časť 4.2) by viedla k príjmu 569,6 mg sodíka, čo zodpovedá 28,5% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka. CEFOBID IM/IV 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok sa považuje za liek s vysokou dávkou sodíka. Obsah sodíka v lieku sa má zvážiť najmä vtedy, keď sa podáva pacientom na diéte s nízkym obsahom soli.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Alkohol

U pacientov, ktorí počas liečby cefoperazónom alebo do 5 dní od jej ukončenia pili alkoholický nápoj, sa objavili podobné prejavy ako pri užívaní disulfiramu: návaly horúčavy a sčervenanie, potenie, bolesti hlavy a tachykardia. Podobná reakcia sa vyskytla aj pri niektorých ďalších cefalosporínoch, a preto pacientov treba upozorniť, aby nepili alkoholické nápoje, ak sa liečia cefoperazónom. Ak pacienti potrebujú perorálnu alebo parenterálnu umelú výživu, nemajú sa aplikovať roztoky obsahujúce etanol.

### Vplyv na laboratórne ukazovatele

Skúška na prítomnosť cukru v moči pri použití Benediktovho alebo Fehlingovho roztoku môže byť falošne pozitívna.

### Aminoglykozidy

Cefalosporíny môžu zvýšiť nefrotoxický účinok aminoglykozidov. Zvýšené monitorovanie sa vyžaduje u pacientov dostávajúcich súbežne aminoglykozidy aj cefalosporíny, z dôvodu nefrotoxicity.

### Antikoagulancia (antagonisty vitamínu K)

Cefoperazón môže zvýšiť antikoagulačný účinok antagonistov vitamínu K vrátane warfarínu. Je potrebné monitorovať zvýšené hodnoty INR a parametrov krvácanosti, ak sa antagonist vitamínu K používa v kombinácii s cefoperazónom.

### Živé očkovacie látky

Antibiotiká môžu zabrániť množeniu kmeňa v očkovacej látke, ktorý je potrebný na vyvolanie imunitnej odpovede a tak môžu znížiť terapeutický účinok očkovacej látky. Vyhnite sa súbežnému používaniu živých oslabených očkovacích látok a antibiotík.

### Hnačka

Pri používaní takmer všetkých antibakteriálnych látok, vrátane cefoperazónu, bola hlásená hnačka spojená s *Clostridium difficile*. Terapeutická účinnosť perorálnych a rektálnych liekov môže byť znížená v súvislosti s rozvojom hnačky spôsobenej cefoperazónom.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

V reprodukčných štúdiách na myšiach, potkanoch a opiciach pri dávkach až 10-krát vyšších, ako sú dávky používané u ľudí, sa nepozoroval teratogénny vplyv. Cefoperazón preniká placentárnou bariérou. U tehotných žien sa však adekvátne a dobre kontrolované štúdie nevykonali. Keďže reprodukčné štúdie na zvieratách nie sú vždy prediktívne, čo sa týka odpovede u ľudí, má sa tento liek použiť počas gravidity iba vtedy, ak je nevyhnutne potrebný.

### Dojčenie

Iba veľmi malé množstvo cefoperazónu sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Aj keď sa cefoperazón vylučuje do materského mlieka slabšie, je potrebná opatrnosť pri podávaní cefoperazónu dojčiacej matke. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť/vyhnúť sa liečbe cefoperazónom, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

### Fertilita

V predklinických štúdiách na sexuálne dospelých potkanoch sa nepozoroval vplyv na fertilitu. Nežiaduce účinky však boli pozorované na semenníkoch (testes) v štúdiách u predpubertálnych potkanov. Klinické údaje o fertilitate u mužov a žien nie sú dostupné. Pretože účinky na zvieratá nie vždy predvídajú odpoveď u ľudí, je potrebná opatrnosť, keď muž alebo žena plánuje dieťa.

#### 4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klinické skúsenosti s cefoperazónom svedčia o tom, že pri jeho použití je nepravdepodobné, že by u pacienta ovplyvnil jeho schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka s prehľadom nežiaducich účinkov a ich frekvenciou výskytu:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Znížený hemoglobín Znížený hematokrit	Neutropénia Pozitívny priamy Coombsov test Trombocytopénia* Eozinofília		Hypo-protrombinémia	Koagulopatia*
Poruchy imunitného systému					Anafylaktický šok* Anafylaktická reakcia* Anafylaktoidná reakcia (vrátane šoku)* Precitlivosť*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					Kounisov syndróm*,**
Poruchy ciev		Flebitída v mieste podania infúzie		Hemorágia*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Hnačka	Vracanie*		Pseudo-membranózna kolitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšená aspartátamino-transferáza Zvýšená alanínamino-transferáza Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Žltáčka			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus* Žihľavka Makulopapulárny exantém			Toxická epidermálna nekrolýza* Stevensov-Johnsonov syndróm* Exfoliatívna dermatitída*
Poruchy obličiek					Hematúria

a močových ciest					
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Bolesť v mieste vpichu Pyrexia		

CIOMS III kategórie: veľmi časté:  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ ); menej časté:  $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ); zriedkavé  $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$  ( $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$ ), neznáme: (z dostupných údajov)

\* Nežiaduce účinky hlásené po uvedení lieku na trh.

\*\* Akútne koronárny syndróm spojený s alergickou reakciou.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

### 4.9 Predávkovanie

Čo sa týka akútnej toxicity cefoperazónu sodného, je k dispozícii obmedzené množstvo informácií. Pri predávkovaní týmto liekom možno očakávať, že tento vyvolá príznaky, ktoré sú v zásade zvýraznením nežiaducich účinkov hlásených v súvislosti s jeho použitím. Treba brať do úvahy fakt, že vysoké koncentrácie betalaktamových antibiotík v cerebrospinálnom moku môžu spôsobiť niektoré neurologické prejavy a zvýšiť potenciál pre vznik záchvatových stavov.

Pokyny na dávkovanie sa majú dôkladne dodržiavať, aby sa zabránilo predávkovaniu. Liečba má byť podľa klinického stavu pacienta podporná a symptomatická. Nie je známe žiadne špecifické antidotum.

Keďže cefoperazón sa dá odstrániť z krvného obehu hemodialýzou, môže tento terapeutický postup urýchliť elimináciu lieku z ľudského organizmu, ak dôjde k predávkovaniu cefoperazónom u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, cefalosporíny tretej generácie, ATC kód: J01DD12

Cefoperazón (liečivo CEFOBIDU IM/IV 1 g) je semisyntetické širokospektrálne cefalosporínové antibiotikum len na parenterálne použitie.

Baktericídny účinok cefoperazónu je dôsledkom inhibície syntézy bakteriálnej steny.

Cefoperazón *in vitro* je účinný na široké spektrum klinicky významných mikroorganizmov a je rezistentný na deštrukciu mnohých betalaktamáz. Medzi citlivé kmene patria:

#### Grampozitívne mikroorganizmy

- *Staphylococcus aureus*, kmene produkujúce i neprodukujúce penicilinázu
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus pneumoniae* (predtým *Diplococcus pneumoniae*)
- *Streptococcus pyogenes* (betahemolytické streptokoky skupiny A)
- *Streptococcus agalactiae* (betahemolytické streptokoky skupiny B)
- *Streptococcus faecalis* (Enterococcus)
- betahemolytické streptokoky

Gramnegatívne mikroorganizmy

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella species*
- *Enterobacter species*
- *Citrobacter species*
- *Haemophilus influenzae*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Morganella morganii* (predtým *Proteus morganii*)
- *Providencia rettgeri* (predtým *Proteus rettgeri*)
- *Providencia species*
- *Serratia species* (vrátane *S. marcescens*)
- rody *Salmonella* a *Shigella*
- *Pseudomonas aeruginosa* a niektoré ďalšie kmene rodu *Pseudomonas*
- *Acinetobacter calcoaceticus*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Bordetella pertussis*
- *Yersinia enterocolitica*

Anaeróbne mikroorganizmy

- Grampozitívne a gramnegatívne koky (vrátane *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* a *Veillonella species*)
- Grampozitívne paličky (vrátane rodov *Clostridium*, *Eubacterium* a *Lactobacillus*)
- Gramnegatívne paličky (vrátane *Fusobacterium species*, mnoho kmeňov *Bacteroides fragilis* a iné kmene rodu *Bacteroides*)

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Jednorazovým podaním cefoperazónu sa dosiahnu vysoké koncentrácie v sére, žlči a v moči.

V tabuľke č. 1 sú uvedené sérové koncentrácie cefoperazónu u zdravých dobrovoľníkov po podaní 1 g, 2 g, 3 g alebo 4 g cefoperazónu jednorazovou 15 minút trvajúcou konštantnou intravenóznou infúziou alebo po jednorazovom podaní 1 g alebo 2 g cefoperazónu intramuskulárne.

Probenecid neovplyvňuje sérové koncentrácie cefoperazónu.

**Tabuľka 1: Sérové koncentrácie cefoperazónu**

Priemerné sérové koncentrácie (µg/ml)							
Dávka / spôsob podania	0 *	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
1 g IV	153	114	73	38	16	4	0,5
2 g IV	252	153	114	70	32	8	2
3 g IV	340	210	142	89	41	9	2
4 g IV	506	325	251	161	71	19	6
1 g IM	32**	52	65	57	33	7	1
2 g IM	40**	69	93	97	58	14	4

\* hodiny po podaní, ako čas 0 sa počíta okamih ukončenia infúzie

\*\* hodnoty získané 15 minút po injekcii

Priemerný plazmatický polčas cefoperazónu je asi 2 hodiny nezávisle od spôsobu podania.

Cefoperazón dosahuje terapeutické koncentrácie vo všetkých testovaných telesných tekutinách a tkanivách: v ascite a v mozgovomiechovom moku (u pacientov so zápalom mozgových blán), v moči, v žlči, v stene žlčníka, v spúte a pľúcach, v podnebných mandliach a sliznici prínosových dutín, v srdcových predsieniach, v obličkách, močovodoch, v prostate, v semenníkoch, v maternici a vajčkovodoch, v kosti, v pupočnikovej krvi a amniotickej tekutine.



Cefoperazón sa vylučuje žlčou aj močom. Bežne sa dosiahnu maximálne koncentrácie v žlči medzi jednou až tromi hodinami od podania lieku a presahujú zodpovedajúce sérové koncentrácie až 100-krát.

U pacientov bez obštrukcie biliárneho traktu sa po intravenóznom podaní 2 g cefoperazónu bolusovou injekciou namerali žlčové koncentrácie od 66 µg/ml po 30 minútach až do 6 000 µg/ml po 3 hodinách od podania.

Po rôznych dávkach a spôsobe aplikácie sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek vylučuje močom priemerne 20 – 30 % cefoperazónu počas 12 hodín. Po podaní 2 g v 15-minútovej infúzii sa zistili močové koncentrácie vyššie ako 2 200 µg/ml. Po podaní dávky 2 g intramuskulárne sa dosiahnu vrcholové koncentrácie v moči približne 1 000 µg/ml.

Opakované podanie CEFOBIDU IM/IV 1 g u zdravých ľudí nespôsobuje kumuláciu lieku.

#### Použitie pri poruche funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je plazmatický polčas predĺžený a vylučovanie močom je zvýšené. U pacientov s renálnou aj hepatálnou insuficienciou sa môže cefoperazón kumulovať v sére.

#### Použitie pri poruche funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou sú vrcholové sérové koncentrácie, AUC a plazmatické polčasy podobné ako u zdravých jedincov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Cefoperazón mal vo všetkých testovaných dávkach nepriaznivý vplyv na testes predpubertálnych potkanov. Subkutánna aplikácia dávky 1 000 mg/kg denne (približne 16-krát vyššia dávka ako je priemerná denná dávka pre dospelých ľudí) vyvolala zníženie hmotnosti testes, zastavenie spermatogenézy, zníženie počtu zárodočných buniek a vakuolizáciu cytoplazmy Sertolihových buniek. Závažnosť lézií závisela od veľkosti dávky v rozmedzí medzi 100 až 1 000 mg/kg denne, nízke dávky iba slaboznížili počet spermatocytov. Tento vplyv sa nepozoroval u dospelých potkanov. Histologické nálezy ukázali, že všetky lézie, okrem prípadov s použitím najvyšších dávok, boli reverzibilné. Avšak v týchto štúdiách sa nesledoval ďalší vývoj reprodukčných funkcií potkanov. Nie je známe, aký význam majú tieto zistenia pre použitie u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Žiadne.

### **6.2 Inkompatibility**

#### Aminoglykozidy

Roztoky cefoperazónu a aminoglykozidov sa nemajú spolu miešať, lebo sú fyzikálne inkompatibilné. Pri kombinovanej liečbe CEFOBIDOM IM/IV 1 g a aminoglykozidmi (pozri časť 4.1) sa každý liek podáva v samostatnej infúzii sekvenčne, s výmenou infúznej súpravy a starostlivým preplachom zavedenej ihly, intravenózne kanyly alebo katétra dostatočným množstvom vhodného roztoku medzi jednotlivými liekmi. CEFOBID IM/IV 1 g sa odporúča podávať pred aminoglykozidmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Prášok

2 roky

**Rekonštituovaný roztok**

Nasledujúce roztoky s približnými koncentráciami cefoperazónu v parenterálnych rozpúšťadlách sú stabilné po uvedený čas za týchto podmienok (po uplynutí tohto času sa má nepoužitý roztok zlikvidovať):

**Uchovávanie pri kontrolovanej teplote 15 °C – 25 °C počas 24 hodín**

<b>Rozpúšťadlo</b>	<b>Približné koncentrácie</b>
bakteriostatická voda na injekcie	300 mg/ml
5 % roztok glukózy na inj.	2 – 50 mg/ml
5 % roztok glukózy a Ringerov roztok s mliečnanom sodným na inj.	2 – 50 mg/ml
5 % roztok glukózy a 0,9 % (9 g/l) izotonický roztok NaCl na inj.	2 – 50 mg/ml
5 % roztok glukózy a 0,2 % roztok NaCl na inj.	2 – 50 mg/ml
10 % roztok glukózy na inj.	2 – 50 mg/ml
Ringerov roztok s mliečnanom sodným na inj.	2 mg/ml
0,5 % lidokaínium-chlorid na inj.	300 mg/ml
0,9 % (9 g/l) izotonický roztok NaCl na inj.	2 – 300 mg/ml
Normosol M a 5 % roztok glukózy na inj.	2 – 50 mg/ml
Normosol R	2 – 50 mg/ml
sterilná voda na injekcie	300 mg/ml

Nariedené roztoky cefoperazónu sa môžu uchovávať v sklenených alebo plastových striekačkách alebo v sklenených fľašiach alebo plastových vakoch na parenterálne roztoky.

**Uchovávanie v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C počas 5 dní**

<b>Rozpúšťadlo</b>	<b>Približné koncentrácie</b>
bakteriostatická voda na injekcie	300 mg/ml
5 % roztok glukózy na inj.	2 – 50 mg/ml
5 % roztok glukózy a 0,9 % (9 g/l) izotonický roztok NaCl na inj.	2 – 50 mg/ml
5 % roztok glukózy a 0,2 % roztok NaCl na inj.	2 – 50 mg/ml
Ringerov roztok s mliečnanom sodným na inj.	2 mg/ml
0,5 % lidokaínium-chlorid na inj.	300 mg/ml
0,9 % (9 g/l) izotonický roztok NaCl na inj.	2 – 300 mg/ml
Normosol M a 5 % roztok glukózy na inj.	2 – 50 mg/ml
Normosol R	2 – 50 mg/ml
sterilná voda na injekcie	300 mg/ml

Nariedené roztoky cefoperazónu sa môžu uchovávať v sklenených alebo plastových striekačkách alebo v sklenených fľašiach alebo plastových vakoch na parenterálne roztoky.

**Uchovávanie v mraziacom boxe pri teplote (–20 °C až –10 °C) počas 3 týždňov**

<b>Rozpúšťadlo</b>	<b>Približné koncentrácie</b>
5 % roztok glukózy na inj.	50 mg/ml
5 % roztok glukózy a 0,9 % (9 g/l) izotonický roztok NaCl na inj.	2 mg/ml
5 % roztok glukózy a 0,2 % roztok NaCl na inj.	2 mg/ml

Uchovávanie v mraziacom boxe pri teplote (-20 °C až -10 °C) počas 5 týždňov

<b>Rozpúšťadlo</b>	<b>Približné koncentrácie</b>
0,9 % (9 g/l) izotonický roztok NaCl na inj.	300 mg/ml
sterilná voda na injekcie	300 mg/ml

Nariadené roztoky cefoperazónu sa môžu uchovávať v plastových striekačkách alebo v plastových vakoch na parenterálne roztoky.

Zmrazené roztoky sa majú pred použitím rozmraziť pri teplote 15 °C – 25 °C. Nepoužitá časť rozmrazeného roztoku sa má zlikvidovať. Opakovane nezamrazovať!

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčná liekovka z priehľadného bezfarebného sodno-vápenatého skla (objem 25 ml, sklo typu III) so sivou halogén-butylou, bezlatexovou, gumovou zátkou s hliníkovým krytom a modrým oddeliteľným vonkajším viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka x 1 g

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

##### Intravenózne podávanie

Prášok na injekčný/infúzny roztok CEFOBIDU IM/IV 1 g sa môže najprv rozpustiť v injekčnej liekovke pri použití minimálne 2,8 ml akéhokoľvek kompatibilného riediaceho roztoku vhodného na intravenózne podávanie (uvedeného v tabuľke 2) na 1 g cefoperazónu.

Na jednoduchšiu prípravu sa odporúča použiť 5 ml kompatibilného riediaceho roztoku na 1 g cefoperazónu.

<b>Tabuľka 2 Roztoky na počiatočné riedenie</b>
5 % roztok glukózy na inj.
10 % roztok glukózy na inj.
5 % roztok glukózy v 0,9 % (9 g/l) izotonickom roztoku NaCl na inj.
0,9 % (9 g/l) izotonický roztok NaCl na parenterálne podanie
Normosol M v 5 % roztoku glukózy na inj.
5 % roztok glukózy v 0,2 % roztoku chloridu sodného na inj.
Normosol R
sterilná voda na injekcie

Celkové množstvo roztoku získaného po úvodnom rozriedení sa má pred podaním ďalej riediť jedným z nasledujúcich roztokov na intravenózne infúzie (uvedených v tabuľke 3).

<b>Tabuľka 3 Vehikulá na intravenózne infúzie</b>
5 % roztok glukózy na injekciu
10 % roztok glukózy na injekciu
5 % glukóza v Ringerovom roztoku s mliečnanom sodným
Ringerov roztok s mliečnanom sodným
0,9 % (9 g/l) izotonický roztok NaCl na inj.
5 % roztok glukózy v 0,9 % (9 g/l) izotonickom roztoku NaCl na inj.

Normosol M v 5 % roztoku glukózy na inj.
Normosol R
5 % roztok glukózy v 0,2 % roztoku chloridu sodného na inj.

Intramuskulárne podávanie

Na prípravu cefoperazónu na intramuskulárne podávanie sa môže použiť sterilná voda na injekcie alebo bakteriostatická voda na injekcie. Ak podávame roztok v koncentrácii 250 mg/ml alebo vyššej, mal by sa použiť na riedenie roztok lidokaínu. Tieto roztoky pripravíme kombináciou sterilnej vody na injekcie a 2 % roztoku lidokaínium-chloridu, aby bola výsledná koncentrácia roztoku lidokaínium-chloridu približne 0,5 %. Na prípravu sa odporúča nasledujúci dvojfázový postup prípravy. V prvej fáze sa pridá k prášku CEFOBIDU IM/IV 1 g odporučené množstvo sterilnej vody na injekcie a pretrepe sa, pokiaľ sa prášok úplne nerozpustí. V druhej fáze sa k takto pripravenému roztoku pridá potrebné množstvo 2 % lidokaínu a premieša sa.

**Príprava roztoku na intramuskulárne podávanie**

	Výsledná koncentrácia cefoperazónu	1. fáza objem sterilnej vody	2. fáza objem 2 % lidokaínu	Použitelný objem *
<b>1 g injekčná liekovka</b>	250 mg/ml	2,6 ml	0,9 ml	4,0 ml
	333 mg/ml	1,8 ml	0,6 ml	3,0 ml

\* Predstavuje dostatočnú rezervu na odobranie a podanie požadovaných objemov.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Pfizer Europe MA EEIG,  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

**8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

15/0118/83-CS

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. apríla 1983  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. apríla 2004

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023