

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## МЕДОСЕФ / МЕДОЦЕФ

(Cefoperazone)

### 1. Наименование на лекарствения продукт

МЕДОСЕФ / МЕДОЦЕФ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11-30204 / 11-10208 05.01.05г
666/17.12.04	<i>Mevic</i>

### 2. Качествен и количествен състав

1 флакон съдържа като лекарствено вещество, съответно 1g и 2g Cefoperazone, под формата на Cefoperazone sodium.

### 3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Монотерапия:

Cefoperazone е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни към него бактерии:

- Инфекции на респираторния тракт (горен и долен);
- Инфекции на уринарния тракт (горен и долен);
- 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, инфекции на гениталния тракт



### Комбинирана терапия:

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

## **4.2. Дозировка и начин на приложение**

### Приложение при възрастни:

Обичайната доза на Cefoperazone при възрастни е 2 до 4 g/дневно, разделена на равни части и прилагани на всеки 12 часа. При тежки инфекции общата дневна доза може да достигне 8 g/дневно, разделени на равни части, през 12 часа. Приложението на 12 g/дневно, разделени на равни дози през 8 часа, както и приложението на дози до 16 g/дневно, разделени на равни дози дневно, не е довело до усложнения. Лечението може да бъде започнато и преди да са получени резултатите за чувствителност на причинителя.

За лечение на неусложнен гонококов уретрит се препоръчва еднократно мускулно приложение на 500mg cefoperazone. Лекарственият продукт трябва да се прилага дълбоко мускулно в голям мускул (глутеусите или квадрицепсите).

### Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност:

Може да е необходимо коригиране на дозата в случаите на тежка жлъчна обструкция, тежка чернодробна недостатъчност или съпътстваща бъбречна недостатъчност. В тези случаи дозата не трябва да надвишава 2 g/дневно, без стриктно проследяване на серумните концентрации.

### Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност

Тъй като бъбречната екскреция не е основния път на елиминиране на cefoperazone от организма, не е необходимо коригиране на обичайното дозиране (2 до 4 g/дневно), при пациенти с бъбречна недостатъчност.

При пациенти, при които скоростта на глумерулната филтрация е по-ниска от 18ml/min или при които серумният креатинин е по-висок от 3.50 mg/dl, максималната доза на cefoperazone не трябва да надвишава 4 g/дневно.



Серумният полуживот на cefoperazone слабо се влияе от хемодиализа. Поради тази причина, съответната доза трябва да се въвежда след диализата.

Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност и съпътстваща бъбречна недостатъчност:

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

Приложение при деца

Дневната доза на cefoperazone при кърмачета и деца е от 50 до 200 mg/kg/дневно, разделена на равни части на всеки 8 до 12 часа. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 12 g/дневно.

Приложение при новородени

При новородени на възраст под 8 дни, лекарственият продукт е необходимо да се прилага на 12-часови интервали.

Начин на приложение:

Medocef (Cefoperazone) се прилага като интрамускулна или интравенозна инжекция, или като бавна интравенозна инфузия.

Интравенозно приложение при възрастни и деца

За продължителна интравенозна инфузия, всеки грам cefoperazone се разтваря с 5ml стерилна вода за инжекции или бактериостатична вода за инжекции, като така полученият разтвор се прибавя към разтвора за парентерално приложение.

За краткотрайна интравенозна инфузия всеки от флаконите от 1 g cefoperazone се разтварят с 20 до 100ml съвместим стерилен разтвор за интравенозно приложение. Инфузията продължава за период от 15 min до 1 h. В случаите, когато за разтворител се използва стерилна вода за инжекции, то количеството ѝ не трябва да надвишава 20 ml.

За струйно интравенозно приложение, максималната единична доза на cefoperazone не трябва да надвишава 2g при възрастни и 50 mg/kg при деца. След разтваряне с подходящ разтворител, до крайна концентрация от 100 mg/ml се прилага за не по-малко от 3 до 5 минути

**4.3. Противопоказания**



Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към цефалоспоринови антибиотици.

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

##### *Свръхчувствителност:*

Преди назначаване на лечение с сефорегазон е необходима щателна анамнеза за реакции на свръхчувствителност в миналото към цефалоспоринови, пеницилини и други лекарствени продукти. Необходимо е повишено внимание при назначаване на сефорегазон на пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини, поради възможността за кръстосани реакции на свръхчувствителност. Антибиотиците се назначават с внимание при пациенти с алергична анамнеза, особено когато се касае за медикаментозна алергия. При провокиране на алергични реакции, лечението незабавно се прекъсва и се назначава подходящо лечение. Тежките реакции изискват спешно приложение на адреналин. При необходимост се прилагат кислород, кортикостероиди интравенозно, поддържане на свободни дихателни пътища, включително интубация.

##### *Чернодробна недостатъчност:*

Сефорегазон основно се екскретира чрез жлъчката. При пациенти с чернодробна недостатъчност или билиарна обструкция серумният полуживот на сефорегазон обикновено се удължава, а екскрецията с урината се увеличава. Дори при пациенти с тежко увреждане на черния дроб, жлъчните концентрации достигат терапевтични стойности, като серумният живот нараства 2 до 4 пъти. При пациенти с чернодробно увреждане, може да се наложи намаляване на дозата, като необходимостта от това е още по-голяма, ако е съпроводено и от бъбречно увреждане.

##### *Други предупреждения:*

Сефорегазон трябва да се използва предпазливо при пациенти със стомашно-чревни заболявания, по специално колит, тъй като цефалоспориновите могат да предизвикат псевдомембранозен колит. Както и при някои други антибиотици при малък брой пациенти, третирани с сефорегазон е установен дефицит на витамин К. Това вероятно е свързано с потискане на чревната флора, която нормално синтезира този витамин. Рискова група в това отношение са пациенти с непълноценно хранене, малабсорбционен синдром (например хронична



фиброза) и пациенти, които от дълго време са на парентерално хранене. При такива пациенти е необходимо проследяване на протромбиновото време и допълнително въвеждане на витамин К.

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

*Предупреждения за възможни взаимодействия:*

Изисква се внимание при едновременното прилагане на цефалоспорини с аминогликозиди или бримкови диуретици, тъй като тези комбинации могат да доведат до нежелани въздействия върху бъбречната функция. Клинични изследвания показват, че това не е проблем при предписаните дози.

Приемането на алкохол в рамките на 72 часа от прилагането на cefoperazone се свързва с реакция подобна на дисулфирамна реакция, характеризираща се със зачервяване на лицето, главоболие, изпотяване и тахикардия. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не употребяват алкохол по време на лечението и 3 дни след завършването му. Има се предвид включително и алкохола, съдържащ се в някои лекарствени продукти.

*Приложение при кърмачета:*

Cefoperazone се прилага успешно за лечение на инфекции при малки деца. Опитът от приложение при недоносени и новородени е сравнително малък. Следователно преди започване на лечение на тази възрастова група трябва да се прецени съотношението полза / риск. При новородени с керниктер използването на Cefoperazone не измества билирубина от местата му на свързване с плазмените протеини.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

*Лекарствени продукти:*

**Аминогликозидни антибиотици:** едновременното им прилагане може да предизвика адитивни нефротоксични ефекти. Употребата им трябва да се избягва при пациенти с бъбречно заболяване, а ако все пак е наложителна, пациентите трябва да се изследват за нефротоксични ефекти.

**Антикоагуланти:** Едновременното приложение на кумарин или индандионови производни, хепарин или тромболитични средства може да увеличи риска от кръвоизливи. Това лечение трябва да бъде



внимателно контролирано, като се проследява протромбиновото време. Терапевтичната доза на антикоагуланта по време на лечение с cefoperazone и след това, понякога трябва да се адаптира, за да се поддържа желаната степен на съсирване.

Бримкови диуретици: Комбинацията на цефалоспорини и бримкови диуретици предизвиква нефротоксичност. Трябва да се избягва при пациенти със съществуващо бъбречно заболяване.

#### *Храна и алкохол:*

Етанол (алкохол): едновременното приемане на алкохол или употребата му 72 часа след лечението с Cefoperazone може да предизвика дисулфирам подобна реакция. Пациентите трябва да избягват не само алкохолните напитки, но и лекарствата, съдържащи алкохол, включително и такива за парентерално приложение с алкохол-консервант по време на лечението или до 72 часа след прекратяване на лечението.

#### *Лабораторни тестове:*

Директен антоглобулинов тест: по време на лечението с cefoperazone може да се получи фалшиво позитивиране на директния тест на Coombs.

Тест за глюкоза: по време на лечението с cefoperazone може да се получи фалшиво позитивен тест за глюкоза в урината по метода на Бенедикт и Фелинг. Препоръчва се ензимно-глюкозооксидазен тест.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Липсват адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Лекарственият продукт се прилага на бременни, само ако потенциалната полза за майката, надвишава възможния риск за плода.

Cefoperazone се екскретира в малки количества в кърмата. Препоръчва се кърменето да се прекрати по време на лечението с Cefoperazone.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**



Не е известно Cefoperazone да повлиява способността за шофиране и опериране с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

**Централна Нервна Система:** Cefoperazone може да намали резервната концентрация на албумин и ако се използва при новородени с жълтеница може да увеличи риска от билирубинова енцефалопатия.

**Стомашно-чревна система:** Докладвани са случаи на диария, като в повечето случаи тези нарушения са леки или със умерена тежест. След преустановяване на лечението тези симптоми изчезват. Съобщава се за редки случаи на псевдомембранозен колит, свързан и с лечението с Cefoperazone.

**Черен дроб:** Съобщава се за леки преходни повишения на СГОТ, СГПТ и алкалната фофатаза, с неустановено клинично значение.

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

**Реакции на свръхчувствителност:** Както и при другите цефалоспорини свръхчувствителността се проявява с макулопапулозни обриви, уртикария, еозинофилия и в редки случаи лекарствена треска. По-вероятно е тези реакции да възникнат при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност, особено към пеницилиновата група.

**Хематологични НЛР:** 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 цефалоспорини е наблюдавано и намаляване на хематокрита и хемоглобина. Има съобщения за преходна еозинофилия и хипопротромбинемия.

**Бъбреци:** Теоретично, бъбречна недостатъчност може да се получи при едновременно прилагане на Cefoperazone с аминогликозиди или бримкови диуретици.



**Други:** Почти винаги след употреба на широкоспектърни антибиотици е възможна поява на гъбични инфекции, предизвикани от *Candida spp.*. При появата на такива е необходимо да се проведе съответната терапия.

В постмаркетинговия период са наблюдавани следните нежелани реакции при употреба на Cefoperazone:

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

**Стомашно-чревен тракт:** псевдомембранозен колит, повръщане

**Хематологични:** хеморагии

**Кожна / кожни придатъци:** пруритус, синдром на Stevens-Johnson.

#### 4.9. Предозиране

Няма достатъчно данни за острата токсичност на Cefoperazone. Очаква се при предозиране да възникнат реакции подобни на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при нормално приложение, 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 се ускори елиминирането на лекарствения продукт от организма в случай на предозиране, при някои пациенти с увредена бъбречна функция.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1. Фармакодинамични данни

Cefoperazone е широкоспектърен, бактерициден, трета генерация цефалоспоринов антибиотик, който действа като инхибира синтеза на клетъчната стена.

In-vitro е активен спрямо следните микроорганизми:





**Грам-положителни микроорганизми:** *Staphylococcus aureus* (пеницилаза - продуциращи и пеницилаза - непродуциращи щамове), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* (група А бета-хемолитичн стрептококи), *Streptococcus agalactiae* (група В бета-хемолитичн стрептококи), *Streptococcus pneumoniae* (*Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus faecalis* (*enterococcus*).

**Грам-отрицателни микроорганизми:** *Haemophilis influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitides*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (*Proteus rettgeri*), *Providencia spp.*, *Serratia species* (включително и *Serratia marcescens*) и *Yersinia spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* и някои други щамове *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Cefoperazone е активен и спрямо някои анаероби като:

Грам положителни коки (в това число *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*)

*Clostridium spp.*, *Eubacterium*, *Lactobacillus spp.*

*Fusobacterium spp.*

*Bacteroides fragilis*

*Bacteroides spp.*

## 5.2. Фармакокинетични данни

След интрамускулна инжекция на 1 g и на 2 g Cefoperazone, на първия час се достигат средни серумни концентрации от съответно 55 µg/ml/1 g и 93 µg/ml/2 g, а на втория час те са 57 µg/ml/1 g и 97 µg/ml/2g.

След венозна инжекция на 1 g и на 2 g Cefoperazone, средната серумна концентрация от съответно 153µg/ml/1 g и 252µg/ml/2 g се достига за 15 минути.

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

Cefoperazone се характеризира с добро разпределение в организма след интрамускулна или интравенозна апликация. Концентрацията на Cefoperazone е над MIC по отношение на често изолируемите патогени в жлъчката, стената на жлъчния мехур, храрките, костите, цереброспиналната течност, белодробната тъкан, тонзилите, лигавицата на синусите, ухото на предсърдието, бъбреците, урината, уретрите, простата и тестикуларна тъкан, матка и фалопиеви тръби, кости.



скелетните мускули, пъпна връв и амниотична течност, и асцитната течност.

Cefoperazone 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. Съобщено е, че жлъчните концентрации на Cefoperazone варират между 66  $\mu\text{g/ml}$  на 30 минута до 6000  $\mu\text{g/ml}$  на 3-я час след струйно интравенозно въвеждане на 2 g при пациенти без билиарна обструкция.

По-малки количества се екскретират през бъбреците (20 до 30% от въведеното количество).

При многократно въвеждане на здрави доброволци не настъпва кумулиране на cefoperazone.

*Пациенти с чернодробна недостатъчност:*

При тези пациенти серумният живот е удължен, като екскрецията с урината се увеличава. При пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност може да се наблюдава кумулиране на cefoperazone в серума.

*Пациенти с бъбречна недостатъчност:*

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

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

При хронични изследвания на животни не е установен канцерогенен ефект. Изследванията за хронична токсичност са извършвани максимално за 6 месеца. При изследвания *in vivo* и *in vitro* не е установен мутагенен ефект. Дневните дози 500-1000 mg/kg подкожно при плъхове, преди и по време на зачеване, както и по време на бременността не показват нарушение на фертилността и няма ефект върху общата репродуктивна способност или върху развитието на плода. Тези дози са 10-20 пъти по-високи от обичайната единична, клинична доза.

Подкожното прилагане на cefoperazone 1000 mg/kg дневно, на плъхове преди пубертет, предизвиква намаляване теглото на тестисите, инхибиране на спермогенезата, намаляване популацията от герминативни клетки и васкуолизация на цитоплазмата на Сертолиевите клетки. Тежестта на лезиите е дозозависима в диапазона 100-1000 mg/kg дневно. Този ефект не е наблюдаван при възрастни плъхове. Всички лезии, освен тези при най-високите концентрации са обратими, което е доказано с хистологично изследване. При тези



изследвания не е проследено последващото развитие на репродуктивните функции при плъхове. Клиничното значение на този ефект при човека не е установено.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Не се съдържат помощни вещества.

### **6.2. Несъвместимости**

#### **Аминогликозиди:**

Разтворите на cefoperazone и аминогликозиди не трябва да се смесват директно, тъй като между тях съществува физико-химична несъвместимост.

В случай, че е показано комбинирано лечение с cefoperazone и аминогликозид, това трябва да стане чрез последователно интермитентно интравенозно въвеждане. След въвеждането на единия продукт, инфузионната система трябва да се промие добре с подходящ разтворител. Препоръчва се също така cefoperazone да се приложи преди аминогликозида.

### **6.3. Срок на годност**

2 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Съхранява се на сухо място, при температура под 25°C.

### **6.5. Данни за опаковката**

Безцветни флакони от стъкло тип III с обем 20 ml, каучукова запушалка и алуминиева капачка.

Картонени кутии с по 10 флакона.

### **6.6. Указания за употреба**

Разтварянето на съдържанието и прилагането му трябва да се извършва в асептични условия. Флаконите Medocel са предназначени за еднократна употреба и остатък от неупотребения разтвор се изхвърля.



### *Интрамускулно приложение*

Стерилната вода за инжекции или бактериостатична вода за инжекции могат да бъдат използвани като разтворител за приготвяне на сефорегазоне за интрамускулно приложение.

При необходимост от въвеждане на концентрации от 250 mg/ml или по-високи, трябва да се използва разтвор на лидокаин. Препоръчва се разтварянето да става на два етапа:

- прибавя се необходимото количество стерилна вода за инжекции (2.6 ml или 1.8 ml, за се получат съответно 250mg/ml или 330mg/ml) и се разклаща, докато сефорегазоне се разтвори напълно;
- прибавя се необходимото количество 2% лидокаин (0.9 ml или 0.6 ml, за се получат съответно 250mg/ml или 330mg/ml) и се разклаща.

### *Интравенозно приложение:*

За интравенозно приложение се препоръчва първоначално разтваряне с минимално 2.8 ml на грам сефорегазоне, от който и да е съвместим разтворител. За по-лесно разреждане може да се използва 5 ml за грам сефорегазоне.

Подходящи разтвори за първоначално разтваряне са 5% декстроза, 10% декстроза, 5% декстоза и 0.9% натриев хлорид, стерилна вода за инжекции.

Следва разреждане с някой от следните разтвори: 5% декстроза; 10% декстроза; 5% декстоза и Рингер Лактат; Рингер Лактат; 0.9% натриев хлорид; 5% декстроза и 0.9% натриев хлорид.

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

Medochemie Ltd., p.o. box 51409, Limassol, CY-3505, Cyprus

## **8. Регистрационен номер**

## **9. Дата на първа разрешение за употреба/подновяване на РУ**

## **10. Дата на последна редакция на текста**

Април, 2002 г.

