

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MEDOCEF 1 g

MEDOCEF 2 g

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

MEDOCEF 1 g

Un flacon conține cefoperazonă sub formă de cefoperazonă sodică 1g.

MEDOCEF 2 g

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

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere cristalină de culoare albă până la slab galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefoperazona este o cefalosporină de generația a 3-a, care este activă împotriva unei game largi de microorganisme gram pozitive și gram negative.

Cefoperazona este indicată în tratamentul următoarelor infecții cauzate de bacterii susceptibile:

Infecții ale tractului respirator (superior și inferior)

Infecții cutanate și ale țesuturilor moi și plăgilor infectate

Infecții ale tractului biliar

Infecții ale tractului urinar (superior și inferior)

Gonoree și alte infecții ale tractului genital

Infecții ginecologice

Infecții intra-abdominale, peritonite

Septicemia (în acest caz poate fi administrată în asociere cu alte antimicrobiene)

Pacienții febrili cu cancer și/sau neutropenie (în acest caz se poate administra în asociere cu antibioticele beta-lactamice)

Profilaxia infecțiilor postoperatorii la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale abdominale și biliare

4.2 Doze și mod de administrare

Cefoperazona este administrată prin injecții intramusculare sau intravenoase, sau prin perfuzie intravenoasă lentă.

Administrarea intramusculară: Sunt recomandate două etape în procesul de diluție. Loviți ușor la baza flaconului pentru a se desprinde pulberea care poate fi așezată din timpul depozitării. Adăugați cantitatea respectivă de apă distilată (vezi tabelul) și agitați energic prin mișcări de sus și în jos până când tot *Medocef-ul* 1 g este complet dizolvat. Apoi adăugați cantitatea cerută de lidocaină 2% (vezi tabelul) și agitați.

Conc. flaconului	Etapa 1 Volumul soluției sterile	Etapa 2 Volumul de lidocaina 2%	Volumul total obținut	Concentrația finală de Cefoperazona
1 gram	2.8ml	1.0ml	4.0ml	250mg/ml
2 gram	5.4ml	1.8ml	8.0ml	250mg/ml

Administrarea intravenoasă: Pentru a prepara diluția inițială pentru administrarea intravenoasă, adăugați 5 ml per gram de cefoperazona din una din următoarele soluții: 5% dextroza injectabilă, 5% dextroza și 0.9% sau 2% clorură de sodiu injectabilă, 10% dextroza injectabilă, 0.9% clorură de sodiu injectabilă, apă sterilă pentru injecții (nu se utilizează ca vehicul pentru perfuzia intravenoasă). Soluția reconstituită trebuie retrasă pentru viitoarele diluții și administrată folosind unul din vehiculele menționate mai sus pentru perfuzia intravenoasă.

Pentru perfuzia intravenoasă intermitentă, soluția reconstituită trebuie diluată în 20 ml – 40 ml soluție per gram și administrată pe o perioadă de 15 - 30 minute.

Pentru perfuzia intravenoasă continuă, soluția reconstituită trebuie diluată până la o concentrație finală de 2 mg – 25 mg/ml .

Instrucțiuni de dozare:

Administrarea la adulți

La adulți doza uzuală de cefoperazonă este de 2 - 4 g pe zi, administrată fracționat în doze egale la intervale de 12 ore. În infecțiile severe doza poate fi crescută până la 8 g pe zi, administrată fracționat în doze egale la intervale de 12 ore. S-au raportat administrări, fără complicații, a 12 - 16 g pe zi, fracționat în doze egale la intervale de 8 ore. Tratamentul poate fi instituit înainte ca rezultatele testelor de sensibilitate să fie disponibile.

Copii:

Nou-născuți: 50 mg cefoperazonă/kg la 12 ore și zi, administrată fracționat la intervale de 8-12 ore

Sugari: 25 –50 mg cefoperazonă/kg și zi, administrată fracționat la intervale de 6-12 ore

Copii: 25 –100 mg cefoperazonă/kg și zi, administrată fracționat la intervale de 12 ore

Doza maximă este de 400 mg/kg/zi, dar să nu se depășească 6g/zi.

Vârstnici: dozele similare adulților.

Alte recomandări:

Gonoree: Doza recomandată pentru uretrita gonococică necomplicată este de 1 g intramuscular în doză unică.

Profilaxia chirurgicală: 1g - 2 g i.m./ i.v. pre-operator și 8 ore post-operator până la 4 zile.

Cancerul febril/ pacienții neutropenici: Cefoperazona 6 g - 12 g pe zi în doze fracționate în combinație cu mezlocilina până la 16 g pe zi sau piperacilina 300 mg/kg/zi sau tobramicina 1.5 mg/kg/zi. Se continuă tratamentul până când infecția este eradicată sau pacientul devine afebril cel puțin 48 de ore.

Insuficiența renală: Nu este necesară ajustarea dozelor. Întrucât cefoperazona este puțin dializată se recomandă ca dozarea să se facă după ce dializa este completă.

Insuficiența hepatică: În cazul unei disfuncții hepatice se observă o creștere a timpului de înjumătățire de 2 - 4 ori.

Este necesară reducerea dozei la pacienții cu disfuncții hepatice. La pacienții cu insuficiență hepatică și renală, probabilitatea să fie necesară reducerea dozei este crescută. Doza nu trebuie să depășească 1g-2 g/zi, numai dacă nivelurile serice sunt atent monitorizate.

Pacienții cu imunosupresie: La pacienții cu o capacitate scăzută de apărare este de dorit să se mențină nivelele serice de cefoperazona peste concentrația minimă inhibitorie (MIC). Au fost raportate atingerea unor astfel de concentrații prin administrarea a 1 g de 4 ori pe zi intravenos sau 8 g/zi în perfuzie intravenoasă continuă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefalosporine.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Înainte de a se institui tratamentul cu cefoperazonă trebuie făcută cu atenție anamneza pacientului pentru a descoperi reacții anterioare de hipersensibilizare la cefalosporine sau peniciline. Este indicată administrarea cu prudență la pacienții cu antecedente de reacții anafilactice la penicilină.

Precauția este cerută în timpul administrării concomitente a cefalosporinelor cu alte aminoglicozide sau diuretice, o asemenea combinație poate afecta funcția renală.

La pacienții cu insuficiență hepatică, reducerea dozei poate fi necesară mai ales dacă este însoțită de afecțiune renală.

Medocef poate fi utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente boli gastro-intestinale, în special colite, așa cum antibioticele cefalosporine au fost asociate cu dezvoltarea colitei pseudomembranoase.

Ingestia de alcool până la 72 de ore de la administrarea de cefoperazona a fost asociată cu reacția de tip disulfiram, caracterizată prin febră, dureri de cap, transpirație și tahicardie. Pacienții trebuie atenționați să evite alcoolul în timpul tratamentului și 3 zile după terminarea lui. Trebuie evitate și medicamentele care conțin ca și excipient etanolul.

La administrarea cefoperazonei au fost raportate cazuri grave de hemoragie, inclusiv decese. Printre persoanele expuse riscului se numără pacienții cu un regim alimentar necorespunzător, stări de malabsorbție și pacienții cu un regim prelungit de alimentație pe cale intravenoasă. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor de hemoragie, trombocitopenie și hipoprotrombinemie. Administrarea cefoperazonei trebuie întreruptă dacă se depistează hemoragie persistentă și nu se identifică explicații alternative.

Utilizarea *Medocef* în icterul fiziologic al nou-născuților poate determina creșterea riscului de apariție a encefalopatiei bilirubinice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente:

Antibiotice aminoglicozide: Administrarea concomitentă poate determina efecte nefrotoxice aditive. Utilizarea acestor agenți trebuie evitată la pacienții care prezintă boli renale, iar dacă este absolut necesară, pacienții trebuie monitorizați pentru nefrotoxicitate.

Anticoagulante: Administrarea concomitentă de cumarină și derivați de indadionă, heparină sau agenți trombolitici pot crește riscul de sângerare. O astfel de terapie trebuie să fie atent monitorizată.

Diuretice: Combinația cefalosporinelor cu diureticele poate determina nefrotoxicitate. Combinația trebuie evitată la pacienții cu boli renale.

Produse alimentare:

Etanol (Alcool): Ingestia concomitentă de alcool sau până la 72 ore după terapie, poate determina o reacție de tip disulfiram. Pacienții trebuie să evite alcoolul, medicamentele care conțin alcool, incluzând și alte produse parenterale care utilizează alcool ca conservant în timpul terapiei cu cefoperazona și 75 de ore după terminarea ei.

Testele de laborator:

Testul direct antiglobulin: În timpul terapiei cu cefoperazona poate apărea un rezultat pozitiv al testului Coombs.

Analiza glucozei: Poate apărea o reacție fals pozitivă glucozuriela testul cu reactiv Benedict sau Fehling.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există o evidență a siguranței la femeile gravide dar produsul a fost utilizat multi ani fără a se descoperi vreun semn de afectare a fertilității sau efect teratogen.. Utilizarea în sarcină dacă este absolut necesară este preferată pentru beneficiul mamei în defavoarea riscului pentru făt.

La om, numai o cantitate mică de cefoperazonă se excretă în laptele matern. Deși cefoperazona trece în procent foarte mic în laptele matern, se va administra cu prudență mamelor care alăptează.

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

Nu se cunosc efecte asupra capacității de a conduce și de a utiliza mașini.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt în general trecătoare, infrecvente și ușoare; cefoperazona este bine tolerată.

Sistemul Nervos Central: cefoperazona poate determina scăderea semnificativă a albuminei și dacă este utilizată în icterul fiziologic al nou-născuților poate determina creșterea riscului encefalopatiei bilirubinice.

Gastrointestinale: Au fost raportate cazuri de diaree la 3.8% din pacienți. Utilizarea cefalosporinelor a fost asociată rar cu colita pseudomembranoasă.

Hematologice: S-au raportat cazuri de neutropenie reversibilă și eozinofilie tranzitorie. Rar au fost raportate hipoprotrombinemie și deficiența de vitamina K. Precauții speciale sunt cerute la pacienții cu aport nutrițional deficitar, malabsorbție sau abuz de alcool. Dacă există riscul de sângerare trebuie administrată vitamina K 10 mg/săptămână.

Hepatic: Au fost raportate creșteri ușoare, tranzitorii ale enzimelor hepatice.

Hipersensibilitate: Rash, urticarie și rar anafilaxie la fel ca toate cefalosporinele.

Renale: Teoretic, insuficiența renală se poate agrava în timpul administrării concomitente cu aminoglicozide sau diuretice.

Altele: Durere și iritație la locul injectării. Similar altor antibiotice cu spectru larg, este posibilă creșterea excesivă a organismelor non-susceptibile, incluzând *Candida sp.* Dacă apare o supra-infecție, trebuie instituit un tratament corespunzător.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu există o experiență suficientă privind supradozarea cefoperazonei. În general supradozarea cefalosporinelor poate determina convulsii, afectări renale și prelungirea timpului de protrombină. Tratatamentul este simptomatic cu menținerea funcțiilor vitale, a balanței electrolitice și a fluidelor. Timpul de protrombină sau INR trebuie monitorizat și trebuie administrată vitamina K. Dacă apar crize convulsive trebuie administrate medicamente anti-convulsivante.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: cefalosporine și substanțe înrudite.codul ATC: J01DD12.

Cefoperazona este o cefalosporină de generația a-3-a cu spectru larg, cu o acțiune bactericidă care se datorează procesului de inhibiției a sintezei peretelui celular.

Cefoperazona este activă *in vitro* față de o varietate mare de microorganisme semnificative clinic și este rezistentă la acțiunea de degradare indusă de multe beta-lactamaze. Microorganismele sensibile includ:

Microorganisme gram-pozitiv:

Staphylococcus aureus, (excepție tulpinile meticilin rezistente),

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae (fost *Diplococcus pneumoniae*)

Streptococcus pyogenes (streptococi beta-hemolitici grup A)

streptococi beta-hemolitici

Microorganisme gram-negativ:

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae,

Neisseria meningitidis,

Specii de Enterobacterii (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Yersinia*)

Pseudomonas aeruginosa și alte specii de *Pseudomonas*

Activitatea in-vitro anti-*Pseudomonas* a cefoperazonei este comparabilă cu a piperacilinei și mezlocilinei și se pare superior cu a moxalactamei, cefotaxim-ului și ceftriaxonei.

Cefoperazona este activă împotriva microorganismelor anaerobe cum ar fi *Streptococcus faecalis* și *Bacteroides fragilis*.

Cefalosporinele și aminoglicozidele în combinație au arătat ca și în multe cazuri o activitate sinergică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intramusculară a 1 g sau 2 g de cefoperazonă concentrația maximă serică este de 57 respectiv 97 μg/ml apărând la o oră, respectiv la două ore.

După administrarea intravenoasă, concentrația maximă serică apare în 15 minute:- 153 μg/ml după 1 g; 252 μg/ml după 2 g; 340 μg/ml după 3 g și 506 μg/ml după 4 g.

Legarea de proteinele totale este de 82 - 93%.

Cefoperazona este distribuită pe o mare suprafață după administrarea i.v sau i.m. Nivelurile de cefoperazona peste concentrația minimă inhibitorie pentru majoritatea agenților patogeni poate fi găsită în bilă, spută, oase, CSF, țesut pulmonar, urină, mușchi și lichidul de ascită.

Cefoperazona nu este metabolizată și este excretată inițial în bilă unde a fost raportată o concentrație de până la 6000 μg/ml la 2 ore după o doză de 2 g intravenos.

Cantități neînsemnate de medicament sunt excretate prin rinichi.(14 - 36%).

Timpu mediu de înjumătățire ($t_{1/2}$) al cefoperazonei este de 1.6 - 2.4 ore; se poate prelungi la 4.3 - 11 ore în prezența obstrucției biliare; la nou-născuți este de 6.9 ore iar la copii cu o vârstă cuprinsă între 2 luni și 11 ani este de 2.2 ore.

Cefoperazona este dializată. Este excretată în cantități mici în laptele matern.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu a fost studiat potențialul cancerigen al cefoperazonei la animale. Testele de toxicitate la animale au o durată de maxim 6 luni. Potențialul mutagenic nu a fost demonstrat prin studii *in vivo* sau *in vitro*. La o doză zilnică de 500 mg – 1000 mg/kg administrată subcutanat la șobolani pe durata gestației nu a apărut nici o dovadă de afectarea a fertilității și teratogenezei. Aceste doze sunt de 10 - 20 ori mai mari decât doza umană. Administrarea subcutanată a 1000 mg/kg/zi (aproximativ de 16 ori media dozei umane) la șobolani prepuberi a avut ca rezultat o reducere a greutateii testiculelor, oprirea spermatogenezei, reducerea populației celulelor germinale și vacuolizarea citoplasmei celulelor Sertoli. Severitatea leziunilor a fost dependentă de doză în intervalul de doză cuprins între 100 mg – 1000 mg/kg/zi. Acest efect nu a fost observat la șobolani adulți. Histologic, leziunile au fost reversibile la toate nivelurile. Aceste studii nu au evaluat dezvoltarea în continuare a funcției de reproducere la șobolani. Nu se cunoaște relația acestor descoperiri cu răspunsul uman.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Cefoperazona este incompatibilă din punct de vedere fizic cu: aminoglicozide, amifostine, filgrastim, labetalol, meperidina, nicardipina, ondansetron, perphenazine, pethidine, promethazine, sargramostin, vinorelbine.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică după reconstituire, pe perioada 24 ore păstrare la 25°C și 5 zile păstrare la frigider (2°C-8°C).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare premergătoare utilizării intră în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal acestea nu vor depăși 24 ore la 2°C-8°C, dacă reconstituirea s-a făcut în condiții aseptice controlate și validate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de sticlă incolore de tip III, având o capacitate de 20 ml, etanșeizate cu un dop de cauciuc și un capac extern de aluminiu. Fiecare flacon conține 1g sau 2 g de cefoperazona ca cefoperazonă sodică. Sunt disponibile cutii de carton conținând 1, 10, 25, 50 sau 100 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea și administrarea conținutului trebuie făcută în condiții aseptice corespunzătoare. Faconul de *Medocef 1g* este pentru o singură administrare, orice soluție nefolosită trebuie aruncată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7931/2006/01-02
7932/2006/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare/Reînnoirea autorizației, Decembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2017