

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ACEFA 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

ACEFA 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ACEFA 1 g: Jedna injekční lahvička obsahuje cefoperazonum 1 g (jako cefoperazonum natricum).

ACEFA 2 g: Jedna injekční lahvička obsahuje cefoperazonum 2 g (jako cefoperazonum natricum).

Pomocné látky se známým účinkem:

ACEFA 1 g: Jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 mmol (34,4 mg) sodíku.

ACEFA 2 g: Jedna injekční lahvička obsahuje 3 mmol (68,8 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Bílý až nažloutlý hygroskopický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Monoterapie

Cefoperazon je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 měsíce vyvolaných citlivými mikroorganismy (viz bod 5.1):

- infekce dýchacích cest (horních a dolních)
- infekce močových cest (horních a dolních)
- peritonitida, cholecystitida, cholangitida a jiné intraabdominální infekce
- infekce kůže a měkkých tkání
- infekce kostí a kloubů
- zánětlivá onemocnění malé pánve, endometritida, gonorea a jiné infekce pohlavního ústrojí
- léčba pacientů s bakteriemií spojenou nebo s podezřením na spojení s některou z výše uvedených infekcí.

Profylaxe

Cefoperazon může být indikován k profylaxi pooperačních infekcí u dospělých pacientů po břišních, gynekologických, kardiovaskulárních a ortopedických operacích.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení k používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Obvyklá dávka cefoperazonu je 2 až 4 g denně rozdělená do stejných dávek po dvanácti hodinách. V případě závažných infekcí je možné denní dávku zvýšit až na 8 g podávanou ve dvou stejných dávkách každých 12 hodin. Denní dávku 12 g je vhodné podávat rozdělenou do 3 odpovídajících dílčích dávek po osmi hodinách. Bez komplikací bylo popsáno i podávání denní dávky do 16 g v několika dílčích dávkách.

Doporučená dávka pro léčbu nekomplikované gonokokové uretritidy je 500 mg intramuskulárně v jednorázové dávce.

Při antibiotické profylaxi chirurgických výkonů se podávají 1–2 gramy intravenózně 30–90 minut před začátkem výkonu. Dávku lze ve vybraných případech opakovat každých 12 hodin, obvykle ne déle než 24 hodin. V případě chirurgických výkonů, kde je známa vyšší incidence infekcí (například kolorektální chirurgie) nebo kde vznik infekce může mít zvláště devastující následky (např. operace na otevřeném srdci nebo artroplastiky s použitím umělých materiálů), může profylaktické podávání cefoperazonu pokračovat ještě 48 hodin po ukončení operačního výkonu.

Pediatrická populace

Kojenci, děti a dospívající (1 měsíc–18 let)

Použitá denní dávka 50–200 mg/kg/den má být rozdělena do odpovídajících dávek a podávána po 8–12 hodinách. Maximální dávka nemá překročit 12 gramů denně (viz bod 4.4).

K terapii závažných infekcí kojenců a dětí může být použito dávky do 300 mg/kg/den bez komplikací.

Novorozenci

Podání u novorozenců nebylo extenzivně studováno (viz bod 4.4.). Údaje z dostupných studií viz bod 5.1.

Starší pacienti

Obecně má být výběr dávky u starších pacientů opatrný, obvykle má začínat na dolním konci rozmezí dávkování, což odráží vyšší frekvenci snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a souběžného onemocnění nebo jiné farmakoterapie. Úprava dávky může být nutná pouze v případě závažné obstrukce žlučových cest nebo závažného onemocnění jater.

Pacienti s poruchou funkce jater nebo se současnou poruchou funkce jater a ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo biliární obstrukcí, je sérový poločas prodloužen a renální exkrece léku zvýšena.

V případech závažné obstrukce žlučových cest, závažného jaterního onemocnění nebo současné renální dysfunkce může být nutná úprava dávky. U pacientů se závažným onemocněním ledvin i jater mají být plazmatické koncentrace cefoperazonu pravidelně sledovány a dávka podle potřeby upravena. V těchto případech nemá dávka překročit 2 gramy denně bez pečlivého sledování sérových koncentrací (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Jelikož renální vylučování není hlavní cestou eliminace cefoperazonu, pacienti s renálním selháním nevyžadují úpravu dávkovacího schématu, pokud jsou podávány obvyklé dávky (2–4 gramy denně). U pacientů s glomerulární filtrací nižší než 18 ml/min. nebo s kreatininemií nad 300 $\mu\text{mol/l}$ má být maximální dávka cefoperazonu 4 gramy denně.

Plazmatický poločas cefoperazonu je mírně snížen během hemodialýzy. Proto se má dávkovací schéma upravit podle hemodialyzačních intervalů.

Způsob podání

Přípravek je určen k intravenóznímu a intramuskulárnímu podání.

Intermitentní intravenózní podávání u dětí, dospívajících a dospělých

Pro intermitentní intravenózní podávání má být injekční lahvička s obsahem 1 g cefoperazonu naředěna do 20 až 100 ml některého z kompatibilních sterilních roztoků a aplikována v infuzi během 15 minut až 1 hodiny. Jestliže přednostně používáme jako rozpouštědlo sterilní vodu pro injekci, nemá být do lahvičky přidáno více než 20 ml z důvodu hypotonicity roztoku.

Kontinuální intravenózní infuze

Pro přípravu kontinuální intravenózní infuze má být 1 gram cefoperazonu rekonstituován v 5 ml sterilní vody pro injekci a tento roztok má být přidán do požadovaného množství odpovídajícího intravenózního rozpouštědla.

Intravenózní injekce

Maximální dávka pro přímé podání ve formě intravenózní injekce má být pro dospělého 2 gramy cefoperazonu a 50 mg/kg pro děti. Přípravek má být rekonstituován v odpovídajícím rozpouštědle na výslednou koncentraci 100 mg/ml a má být podáván nejméně po dobu 3–5 minut.

Intramuskulární injekce

1 g cefoperazonu se rekonstruuje ve 4 ml vody pro injekci a podává se hlubokou intramuskulární injekcí. V případě, že podáváme roztok o koncentraci 250 mg/ml nebo vyšší, má být použit k ředění roztok lidokainu.

Kombinovaná terapie

U závažných, život ohrožujících infekcí může být potřeba cefoperazon podávat současně s jinými antibiotiky, pokud je taková kombinace vhodná. Pokud jsou současně podávány aminoglykosidy, mají být během terapie sledovány ledvinné funkce. V takových případech je třeba též brát v úvahu kontraindikace pro aminoglykosidy.

Aminoglykosidy a cefoperazon je třeba podávat odděleně z důvodu inkompatibility, viz bod 6.2.

Pokyny k rekonstituci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na cefoperazon nebo jiná cefalosporinová antibiotika
- Závažná alergická reakce na jiná beta-laktamová antibiotika v anamnéze (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

U pacientů dostávajících beta-laktamová nebo cefalosporinová antibiotika včetně cefoperazonu byly hlášeny závažné a někdy i fatální (anafylaktické) hypersenzitivní reakce. K těmto reakcím byli více náchylní jedinci, u kterých se již dříve objevily polyvalentní hypersenzitivní reakce.

Před zahájením léčby cefoperazonem má být pečlivě zjištěno, zda se u pacienta v minulosti neprojevila alergická reakce na cefalosporiny, peniciliny nebo jiné léky (viz bod 4.3). Antibiotika mají být podávána opatrně všem pacientům, u kterých se objevil jakýkoli typ alergické reakce, zejména pak alergie na léky.

Pokud se objeví alergická reakce, je nutno lék vysadit a zahájit odpovídající léčbu. Závažné anafylaktické reakce vyžadují okamžitou léčbu epinefrinem. V indikovaných případech má být podán kyslík, intravenózně kortikoidy a mají být zajištěny dýchací cesty včetně intubace.

Závažné kožní reakce

U pacientů léčených cefoperazonem byly hlášeny závažné a v ojedinělých případech dokonce fatální kožní reakce, jako jsou toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a exfoliativní dermatitida. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích těchto závažných kožních

reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující některou z těchto závažných kožních reakcí, léčba cefoperazonem má být okamžitě ukončena a má být zvážena alternativní terapie.

Pokud se u pacienta v souvislosti s podáváním cefoperazonu v minulosti vyskytla závažná kožní reakce, jako např. SJS nebo TEN, nesmí být léčba cefoperazonem již znovu zahájena.

Porucha funkce jater

Cefoperazon je ve zvýšené míře vylučován žlučí. U pacientů s jaterním onemocněním anebo obstrukcí žlučových cest se prodlužuje plazmatický poločas cefoperazonu a zvyšuje se vylučování ledvinami. Dokonce i při těžké poruše funkce jater jsou ve žluči dosaženy terapeutické hladiny cefoperazonu a jeho poločas se prodlužuje pouze dvoj- až čtyřnásobně (viz bod 4.2).

Závažné krvácivé stavy

U cefoperazonu byly hlášeny případy závažného krvácení, včetně fatálních případů.

Mezi rizikové patří pacienti s nevyhovující dietou, malabsorpčními stavy a pacienty dlouhodobě závislé na parenterální výživě. Tyto pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky krvácení, trombocytopenie a hypoprotrombinemie. Pokud krvácení přetrvává a nelze najít žádné jiné vysvětlení, je třeba podávání cefoperazonu přerušit.

U vysoce rizikových pacientů má být monitorován protrombinový čas a podáván vitamin K.

Obecná upozornění

Během dlouhodobé terapie cefoperazonem se stejně jako při použití jiných antibiotik může objevit nežádoucí kolonizace necitlivými kmeny. Pacient má být během léčby pečlivě sledován. Stejně jako u kteréhokoliv silného přípravku k systémovému podání se doporučuje při dlouhodobém používání pravidelná kontrola případného/možného vzniku dysfunkcí orgánového systému, zahrnující renální, hepatický a hematopoetický systém. Toto je důležité především u novorozenců, zejména předčasně narozených i u ostatních dětí.

Téměř u všech antibiotik, včetně cefoperazonu, byly hlášeny případy výskytu průjmu vyvolaného *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhea). Závažnost průjmu může kolísat v rozmezí od mírného průjmu až k fatální kolitidě. Léčba antibiotiky vyvolává změny mikrobiální flory tlustého střeva, které umožní přerůstání bakterie *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které se podílejí na rozvoji CDAD. Hypertoxin produkující kmeny *C. difficile* způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být rezistentní k antimikrobiální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. CDAD se musí vzít v úvahu u všech pacientů s průjmy vzniklými po podávání antibakteriálních přípravků. Pečlivá lékařská anamnéza je nutná vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy, kdy se průjem objevil až více než dva měsíce po podání antibiotik. V případě přetrvávání závažného průjmu má být podání cefoperazonu přerušeno a podána odpovídající terapie. Léčba přípravky inhibujícími peristaltiku je kontraindikována.

Během a do 5 dnů po terapii cefoperazonem je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu a podávání léčiv obsahujících alkohol (viz také bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Pediatrická populace

Cefoperazon byl s úspěchem používán v dětském věku. Nebyl podrobně testován u novorozenců. Je nutné před zahájením terapie u kojenců a novorozenců zvážit předpokládaný přínos léčby proti jejím možným rizikům (viz body 4.2, 4.4 Obecná doporučení a 5.1).

Kombinovaná terapie

Pokud jsou současně podávány aminoglykosidy, mají být během terapie sledovány ledvinné funkce (viz body 4.2 a 4.5).

ACEFA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 34,4 mg sodíku v 1 g prášku, což odpovídá 1,72 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka 16 g (viz bod 4.2) by vedla k spotřebě 550,4 mg sodíku, což odpovídá 27,52 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO. Tento léčivý přípravek má vysoký obsah sodíku. Obsah sodíku v tomto léčivém přípravku je třeba vzít v úvahu zejména při podávání pacientům s dietou s nízkým obsahem soli.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alkohol

Byly popsány disulfiram-like reakce charakterizované tachykardií, zrudnutím, pocením a bolestmi hlavy při požití alkoholu během léčby cefoperazonem nebo během pěti dnů po jejím ukončení. Stejná reakce byla zaznamenána i u jiných cefalosporinů. Pacient má být poučen o nebezpečí požívání alkoholických nápojů během léčby cefoperazonem. U pacientů, kteří vyžadují umělou perorální či parenterální výživu, je nutno po dobu léčby vysadit roztoky obsahující ethanol (viz bod 4.4).

Antikoagulační léčba

Pokud se podávají vysoké dávky heparinu a perorálních antikoagulancií spolu s cefoperazonem, je třeba často a pravidelně sledovat koagulační parametry. To platí také pro současné podávání látek ovlivňujících funkci trombocytů.

Interakce s laboratorními testy

Může se objevit falešně pozitivní nález glukózy v moči, pokud je ke stanovení použito Benediktovo nebo Fehlingovo činidlo.

Aminoglykosidy

Cefalosporiny mohou zvyšovat nefrotoxický účinek aminoglykosidů zatím nevysvětleným mechanismem. Při souběžném podávání aminoglykosidu je třeba pacienta sledovat (viz bod 4.4). V případě kombinované terapie s aminoglykosidovými antibiotiky nesmí být obě léčiva injikována společně z důvodu fyzikální inkompatibility (viz také body 4.2 a 6.2).

Furosemid

Přestože při současném podávání cefoperazonu a furosemidu nebylo pozorováno poškození renálních funkcí, je třeba mít na paměti, že renální funkce může být narušena souběžným podáváním cefalosporinů a silně působících saluretik.

Lidokain

V případě intramuskulárního podání cefoperazonu rekonstituovaného roztokem lidokainu je nutno vzít v úvahu i souhrn údajů o přípravku pro lidokain.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Cefoperazon prochází placentární bariérou. Dosud nebyly provedeny odpovídající a dostatečně kontrolované studie u těhotných žen. Tento přípravek má být během těhotenství používán pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné, jelikož výsledky reprodukčních studií na zvířatech nemusejí být shodné s výsledky u lidí.

Kojení

Cefoperazon je vylučován do mateřského mléka pouze v malých množstvích. Neočekává se, že by v terapeutických dávkách ovlivňoval kojené dítě.

U kojenců ovšem nelze vyloučit riziko průjmu a plísňových infekcí sliznic. Rovněž je nutné mít na paměti možnost senzibilizace. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu cefoperazonem, je nutné vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro matku.

Fertilita

Reprodukční studie prováděné na myších, potkanech a opicích neprokázaly vliv na fertilitu ani teratogenitu při použití až desetinásobně vyšších dávek než dávek pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ACEFA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (incidence $\geq 1/10$) jsou: pokles hodnoty hemoglobinu, pokles hodnoty hematokritu, eozinofilie.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby cefoperazonem, patří anafylaktický šok, pseudomembranózní kolitida a závažné kožní reakce (jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza).

Během léčby cefoperazonem byly pozorovány a hlášeny následující nežádoucí účinky. Jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a podle frekvence.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánového systému	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu Eozinofilie	Neutropenie ¹ Pozitivita přímého Coombsova testu Trombocytopenie		Hypoprotrombinemie	Koagulopatie*
Poruchy imunitního systému ²		Hypersenzitivita*			Anafylaktický šok* Anafylaktická reakce* Anafylaktoidní reakce (včetně šoku)*
Cévní poruchy				Krvácení*	
Gastrointestinální poruchy		Průjem	Zvracení* Nauzea		Pseudomembranózní kolitida*
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny aspartátamino-transferázy Zvýšení hladiny alaninamino-transferázy Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi			Žloutenka

Třída orgánového systému	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Vzácné ≥1/10000 až <1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy ledvin a močových cest					Zvýšení hladiny kreatininu v krvi/zvýšení hladiny močoviny v krvi Hematurie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus* Kopřivka Makulopapulózní vyrážka			Toxická epidermální nekrolýza* Stevensův-Johnsonův syndrom* Exfoliativní dermatitida*
Celkové poruchy a reakce v místě vpichu		Bolestivost v místě vpichu Flebitida v místě aplikace infuze	Pyrexie		Bolest hlavy Pocit chladu

CIOMS III kategorie: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1000 až <1/100), vzácné (≥1/10000 až <1/1000), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

* Nežádoucí účinky identifikované po uvedení přípravku na trh

¹ Souvisí s dlouhodobým podáváním, reverzibilní

² Výskyt je pravděpodobnější u pacientů s anamnézou alergie, zejména na penicilin

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

O akutní toxicitě cefoperazonu je málo informací. Po předávkování cefoperazonem je možné očekávat projevy, které jsou hlavně prodloužením nežádoucích účinků. Má být vzata v úvahu skutečnost, že vysoké koncentrace beta-laktamových antibiotik v mozkomíšním moku mohou mít neurologické účinky a zvýšit riziko vzniku záchvatů. Cefoperazon je odstraňován z krevního oběhu hemodialýzou. Tato metoda může zvýšit vylučování cefoperazonu z organismu při předávkování u některých pacientů se zhoršenou funkcí ledvin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, cefalosporiny III. generace

ATC kód: J01DD12

Mechanismus účinku

Cefoperazon je semisyntetický širokospektrý cefalosporin s baktericidním účinkem. Mechanismem baktericidního účinku cefoperazonu je inhibice syntézy bakteriální buněčné stěny. Stejně jako ostatní cefalosporiny blokuje cefoperazon selektivně syntézu peptidoglykanu vazbou na buněčné receptory (penicilin vázající bílkoviny) a inhibicí transpeptidázové reakce.

PK/PD vztah

Čas (procento dávkovacího intervalu) nad minimální inhibiční koncentrací (%T>MIC) se považuje za hlavní farmakodynamický determinant účinnosti beta-laktamových antibiotik.

Mechanismus resistance

Rezistence na cefoperazon může vzniknout jedním nebo více z následujících mechanismů:

- Hydrolýza beta-laktamázi. Cefoperazon může být účinně hydrolyzován určitými beta-laktamázi s rozšířeným spektrem (extended spectrum beta-lactamases (ESBL)) a chromozomálně kódovanými enzymy (AmpC), které mohou být u některých aerobních gram-negativních bakterií indukovány nebo stabilně derepresovány.
- Snížená afinita penicilin vázajících bílkovin k cefoperazonu, např. PBP2a u bakterie *Staphylococcus aureus* rezistentní na meticilin
- Nepropustnost vnější membrány, která omezuje přístup cefoperazonu k penicilin vázajícím bílkovinám u gramnegativních organismů
- Bakteriální efluxní pumpa

Hraniční hodnoty

Evropská komise pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) v současnosti pro cefoperazon neuvádí klinické hraniční hodnoty MIC (tabulka klinických hodnot EUCAST v. 10.0, 1. leden 2020).

Cefoperazon je *in vitro* účinný proti následujícím klinicky významným mikroorganismům:

Grampozitivní

- *Staphylococcus aureus*, kmeny produkující i neprodukující penicilinázu
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus pneumoniae* (dříve *Diplococcus pneumoniae*)
- *Streptococcus pyogenes* (skupina A beta-hemolytických streptokoků)
- *Streptococcus agalactiae* (skupina B beta-hemolytických streptokoků)

Gramnegativní

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter* spp.
- *Haemophilus influenzae*
- *Proteus mirabilis*

- *Pseudomonas aeruginosa* a některé další kmeny rodu *Pseudomonas*
- *Neisseria gonorrhoeae* (beta-laktamáza pozitivní a negativní kmeny)

Anaerobní organismy

- Grampozitivní a gramnegativní koky (včetně *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* a *Veillonella* spp.)
- Grampozitivní bakterie (včetně rodů *Clostridium*, *Eubacterium* a *Lactobacillus* species)
- Gramnegativní bakterie (včetně *Fusobacterium* species, mnoho kmenů *Bacteroides fragilis* a jiné kmeny rodu *Bacteroides*)

Pediatrická populace

Cefoperazon byl s úspěchem používán v dětském věku. Nebyla adekvátně stanovena bezpečnost a účinnost u nezralých novorozenců a novorozenců.

U novorozenců s jádrovým ikterem nedokáže cefoperazon vytěsnit bilirubin z jeho vazebných míst na plazmatických proteinech. Plazmatický poločas cefoperazonu po i.v. podání dávky 50 mg/kg u předčasně narozených novorozenců a novorozenců ve věku do 7 dní byl 5,5–9 h.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické hladiny po podání

Po intravenózním i intramuskulárním podání je pozorováno zvýšení plazmatických koncentrací úměrné dávce.

Intramuskulární podání

Maximální plazmatické hladiny jsou dosaženy během 1–2 hodin po intramuskulárním podání.

Průměrná maximální hladina v séru po podání 1 g cefoperazonu intramuskulární injekcí byla 65 µg/ml a objevila se 1 hodinu po podání a po injekci 2 g cefoperazonu byla 111 µg/ml a objevila se po 1,5 hodině.

Tabulka 2: Sérové koncentrace cefoperazonu - i.m. injekce a i.v. infuze

Hodnoty sérových koncentrací cefoperazonu u zdravých dobrovolníků po patnáctiminutové jednorázové intravenózní infuzi s konstantní rychlostí 1, 2, 3 nebo 4 gramů cefoperazonu nebo po jednorázové intramuskulární injekci 1 nebo 2 gramů cefoperazonu

Střední sérové koncentrace (µg/ml)							
Dávka/způsob podání	0*	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
1 g i.v.	153	114	73	38	16	4	0,5
2 g i.v.	252	153	114	70	32	8	2
3 g i.v.	340	210	142	89	41	9	2
4 g i.v.	506	325	251	161	71	19	6
1 g i.m.	32**	52	65	57	33	7	1
2 g i.m.	40**	69	93	97	58	14	4

* Hodiny po podání, jako čas 0 je počítán okamžik ukončení infuze

** Hodnoty zjištěné 15 min. po injekční aplikaci

Distribuce

Cefoperazon se z 90 % váže na plazmatické bílkoviny a distribuční objem je 0,15 l/kg tělesné hmotnosti. Cefoperazon dosáhl terapeutických hladin ve všech testovaných tělních tekutinách a tkáních. Mezi nimi jsou ascitické a mozkomíšní tekutiny (u pacientů se zanícenými meningy), moč, žluč a stěna žlučníku,

sputum a plíce, tonzily a sliznice nosních dutin, ouško srdeční síně, ledviny, močůvod, prostata a varlata, děloha a vejcovod, kost, pupečnicková krev a plodová voda.

Biotransformace

Cefoperazon se vylučuje v nezměněné podobě žlučí i močí. V těle je metabolizováno méně než 1 % cefoperazonu.

Eliminace

Průměrný plazmatický poločas cefoperazonu je přibližně 2 hodiny, bez ohledu na způsob podání.

Cefoperazon je vylučován jak žlučí, tak močí. Maximální koncentrace ve žluči je dosaženo mezi jednou až třemi hodinami po podání léku. Koncentrace ve žluči přesahují až stonásobně hladiny v plazmě. Udávané koncentrace cefoperazonu ve žluči u pacientů bez biliární obstrukce se pohybují od 66 µg/ml za 30 minut do 6000 µg/ml za 3 hodiny po jednorázové intravenózní dávce 2 g.

Po různých dávkách a způsobech podání se množství cefoperazonu vyloučeného močí u jedinců s normálními renálními funkcemi během dvanáctihodinového intervalu pohybuje průměrně mezi 20–30 % podané dávky. Po patnáctiminutové infuzi 2 gramů byly zjištěny koncentrace v moči nad 2200 µg/ml. Po intramuskulárním podání 2 gramů byly zjištěny koncentrace v moči přibližně 1000 µg/ml.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je plazmatický poločas prodloužený a vylučování ledvinami je zvýšeno. Těžká porucha funkce jater vedla k 2–4násobnému zvýšení eliminačního poločasu cefoperazonu. U pacientů s téměř úplnou biliární obstrukcí bylo 90 % vyloučeného cefoperazonu detekováno v moči.

U pacientů s kombinovanou poruchou funkce jater a ledvin se může cefoperazon hromadit v séru.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vzhledem k rozsáhlé biliární exkreci cefoperazonu nedochází u pacientů s poškozením ledvin k zásadním změnám ve farmakokinetice cefoperazonu. Maximální sérové koncentrace, AUC a plazmatický poločas jsou podobné u normálních jedinců a u pacientů s poruchou renálních funkcí.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Čas (procento dávkovacího intervalu) nad minimální inhibiční koncentrací (%T>MIC) se považuje za hlavní farmakodynamický determinant účinnosti beta-laktamových antibiotik.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cefoperazon měl nežádoucí účinky na varlata prepubertálních potkanů ve všech testovaných dávkách. Podkožní podávání dávky 1000 mg/kg/den (přibližně šestnáctinásobek průměrné dávky pro člověka) mělo za následek snížení hmotnosti varlat, přerušení spermatogeneze, snížení počtu germinálních buněk a vakuolizaci cytoplazmy Sertoliho buněk. Závažnost těchto účinků byla závislá na dávce v rozmezí od 100 do 1 000 mg/kg/den. Nízké dávky způsobily mírné snížení spermatocytů. Tento účinek nebyl pozorován u dospělých potkanů. Histologicky byly zjištěné změny reverzibilní u všech dávek, s výjimkou nejvyšších. Tyto studie nehodnotí následný vývoj reprodukčních funkcí u potkanů. Význam těchto nálezů pro člověka není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Cefoperazon je kompatibilní jen s roztoky uvedenými v bodu 6.6. Cefoperazon je inkompatibilní s aminoglykosidy. Z důvodu fyzikální inkompatibility musí být tyto dva léky aplikovány z různých zařízení na různých místech. Musí se použít čerstvě připravené roztoky (viz též bod 4.2).

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 120 hodin (5 dnů) při teplotě 2 °C–8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Roztoky cefoperazonu připravené v následujících rozpouštědlech pro parenterální použití jsou stabilní při dodržení přibližných koncentrací a následujících podmínek. Po uplynutí časového limitu mají být nepoužité roztoky zlikvidovány.

Tabulka 3: Uchovávání při pokojové teplotě (15 °C–25 °C) po dobu 24 hodin

Rozpouštědlo	Přibližné koncentrace cefoperazonu
5% roztok glukózy	2–50 mg/ml
5% roztok glukózy v 0,2% roztoku chloridu sodného	2–50 mg/ml
10% roztok glukózy	2–50 mg/ml
0,9% roztok chloridu sodného	2–300 mg/ml
voda pro injekci	300 mg/ml
0,5% roztok lidokainu	333 mg/ml

Naředěný roztok cefoperazonu má být uchováván v plastových nebo skleněných stříkačkách či v plastových nebo skleněných lahvích pro parenterální roztoky.

Tabulka 4: Uchovávání v chladničce (2 °C–8 °C) po dobu 5 dnů

Rozpouštědlo	Přibližné koncentrace cefoperazonu
5% roztok glukózy	2–50 mg/ml
5% roztok glukózy v 0,2% roztoku chloridu sodného	2–50 mg/ml
10% roztok glukózy	2–50 mg/ml
0,5% roztok lidokainu	333 mg/ml
0,9% roztok chloridu sodného	2–300 mg/ml
voda pro injekci	300 mg/ml

Naředěný roztok cefoperazonu má být uchováván v plastových nebo skleněných stříkačkách či v plastových nebo skleněných lahvích pro parenterální roztoky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla (hydrolytická třída I, jmenovitý objem 20 ml) uzavřená pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem, krabička

1, 10, 25, 50 nebo 100 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituovaný roztok je určen k jednorázovému podání. Smějí se používat pouze číré roztoky neobsahující částice. Jakýkoli nespotřebovaný zbytek musí být odborně znehodnocen.

Intramuskulární podání

Pro přípravu cefoperazonu k intramuskulární aplikaci má být použita voda pro injekci. V případě, že podáváme roztok o koncentraci 250 mg/ml nebo vyšší, má být použit k rekonstituci roztok lidokainu. Tento roztok připravíme kombinací vody pro injekci a 2% roztoku lidokainu, aby byla výsledná koncentrace lidokainu přibližně 0,5%.

Rekonstituce se provede ve dvou krocích. Poklepejte na dno injekční lahvičky, aby se prášek, který se mohl během uchovávání usadit, uvolnil. Přidejte požadované množství vody pro injekci (viz tabulka 5) a intenzivně protřepte spolu s otáčením dnem vzhůru a zpět tak, aby se prášek zcela rozpustil. Během rozpouštění může roztok pěnit. Před dalším zpracováním počkejte, než bubliny zmizí, aby bylo možné zkontrolovat čírost roztoku. Pak přidejte požadované množství 2% roztoku lidokainu (viz tabulka 5) a protřepte.

Tabulka 5: Rekonstituce

Léčivý přípravek	Krok 1: objem přidané vody pro injekci (ml)	Krok 2: objem přidaného 2% roztoku lidokainu (ml)	Využitelný objem (ml)	Konečná koncentrace cefoperazonu (mg/ml)
ACEFA 1 g	2,8	1,0	4,0	250
ACEFA 1 g	2,0	0,6	3,0	333
ACEFA 2 g	5,4	1,8	8,0	250

Intravenózní podání

Poklepejte na dno injekční lahvičky, aby se prášek, který se mohl během uchovávání usadit, uvolnil. K počátečnímu ředění pro intravenózní použití přidejte na 1 g cefoperazonu 5 ml některého z následujících roztoků:

- 5% roztok glukózy
- 5% roztok glukózy a 0,2% roztok chloridu sodného
- 10% roztok glukózy
- 0,9% roztok chloridu sodného
- voda pro injekci

Intenzivně protřepte spolu s otáčením dnem vzhůru a zpět tak, aby se prášek zcela rozpustil. Výsledný roztok odeberte a dále nařeďte kterýmkoli z výše uvedených roztoků.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medochemie Bohemia, spol. s r.o., Vyskočilova 1566, 140 00 Praha 4 - Michle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ACEFA 1 g: 15/369/13-C

ACEFA 2 g: 15/370/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 10. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 4. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 12. 2021