

CEFOBID®

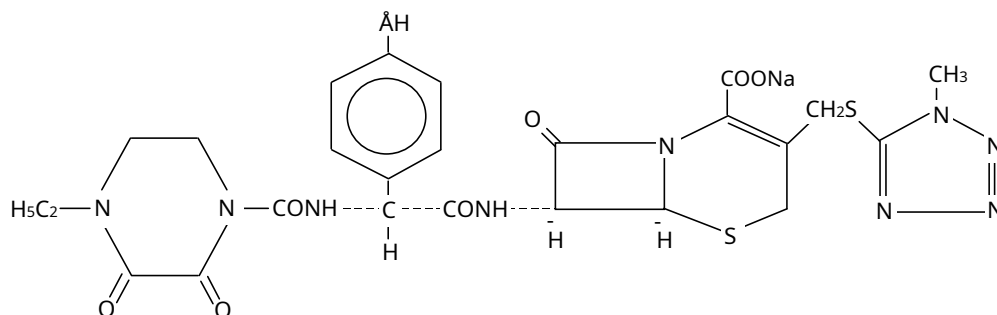
(sterilt cefoperazon)

För intravenös eller intramuskulär användning

För att minska utvecklingen av läkemedelsresistenta bakterier och bibehålla effektiviteten av CEFOBID och andra antibakteriella läkemedel, bör CEFOBID endast användas för att behandla infektioner som är bevisade eller starkt misstänkta vara orsakade av bakterier.

BESKRIVNING

CEFOBID®(sterilt cefoperazon), tidigare känt som sterilt cefoperazonnatrium, innehåller cefoperazon som cefoperazonnatrium. Det är ett semisyntetiskt, bredspektrum antibakteriellt cefalosporinläkemedel. Kemiskt sett är cefoperazonnatrium natrium (6*R*,7*R*)-7-[(*R*)-2-(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-(*sid*-hydroxyfenyl)-acetamido-3-[[[(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-yl)tio]metyl]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat. Dess molekylformel är C₂₅H₂₆N₉NaO₈S₂med en molekylvikt av 667,65. Strukturformeln ges nedan:



CEFOBID (sterilt cefoperazon) innehåller 34 mg natrium (1,5 mEq) per gram. CEFOBID är ett vitt pulver som är fritt lösligt i vatten. pH för en 25 % (vikt/volym) nyrekonstituerad lösning varierar mellan 4,5–6,5 och lösningen varierar från färglös till halmgul beroende på koncentrationen.

CEFOBID (sterilt cefoperazon) i kristallin form tillhandahålls i injektionsflaskor innehållande 1 g eller 2 g cefoperazon som cefoperazonnatrium för intravenös eller intramuskulär administrering.

KLINISK FARMAKOLOGI

Höga serum- och gallnivåer av CEFOBID uppnås efter en engångsdos av läkemedlet. Tabell 1 visar serumkoncentrationerna av CEFOBID hos normala frivilliga efter antingen en enda 15-minuters intravenös infusion med konstant hastighet av 1, 2, 3 eller 4 gram av läkemedlet eller en enda intramuskulär injektion av 1 eller 2 gram av läkemedlet.

Tabell 1. Cefoperazon-serumkoncentrationer

Dos/väg	Genomsnittlig serumkoncentration (mcg/ml)						
	0*	0,5 tim	1 tim	2 timmar	4 timmar	8 timmar	12 timmar
1 g IV	153	114733816				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

* Timmar efter administrering, där 0 tid är slutet på infusionen.
 ** Värden erhållna 15 minuter efter injektion.

Den genomsnittliga halveringstiden i serum för CEFOBID är cirka 2,0 timmar, oberoende av administreringsätt.

I en farmakokinetisk studie gavs en total daglig dos på 16 gram till patienter med svår immunförsämring genom konstant infusion utan komplikationer. Steady state serumkoncentrationer var cirka 150 mcg/ml hos dessa patienter.

In vitro studier med humant serum indikerar att graden av CEFOBID reversibel proteinbindning varierar med serumkoncentrationen från 93 % vid 25 mcg/ml CEFOBID till 90 % vid 250 mcg/ml och 82 % vid 500 mcg/ml.

CEFOBID uppnår terapeutiska koncentrationer i följande kroppsvävnader och vätskor:

Vävnad eller vätska	Dos	Koncentration
Ascitisk vätska	2 g	64 mcg/ml
Cerebrospinalvätska (hos patienter med inflammerade hjärnhinnor)	50 mg/kg	1,8 mcg/ml till 8,0 mcg/ml
Urin	2 g	3 286 mcg/ml
Sputum	3 g	6,0 mcg/ml
Endometrium	2 g	74 mcg/g
Myometrium	2 g	54 mcg/g
Palatin Tonsil	1 g	8 mcg/g
Sinus slemhinna	1 g	8 mcg/g
Navelsträngsblod	1 g	25 mcg/ml
Amnionvätska	1 g	4,8 mcg/ml
Lunga	1 g	28 mcg/g
Ben	2 g	40 mcg/g

CEFOBID utsöndras huvudsakligen i gallan. Maximala gallkoncentrationer erhålls vanligtvis mellan en och tre timmar efter läkemedelsadministrering och överstiger samtidigt serumkoncentrationer med upp till 100 gånger. Rapporterade gallkoncentrationer av CEFOBID sträcker sig från 66 mcg/ml vid 30 minuter till så höga som 6000 mcg/ml vid 3 timmar efter en intravenös bolusinjektion på 2 gram.

Efter en enstaka intramuskulär eller intravenös dos, är urinåtervinningen av CEFOBID under en 12-timmarsperiod i genomsnitt 20–30 %. Ingen signifikant mängd metaboliter har hittats i urinen. Urinkoncentrationer högre än 2200 mcg/ml har erhållits efter en 15-minuters infusion av en 2 g dos. Efter en IM-injektion på 2 g har maximala urinkoncentrationer på nästan 1000 mcg/ml erhållits och terapeutiska nivåer bibehålls i 12 timmar.

Upprepad administrering av CEFOBID med 12-timmarsintervall resulterar inte i ackumulering av läkemedlet hos normala försökspersoner. Toppserumkoncentrationer, områden under kurvan (AUC) och serumhalveringstider hos patienter med allvarlig njurinsufficiens skiljer sig inte signifikant från de hos normala frivilliga. Hos patienter med nedsatt leverfunktion förlängs serumhalveringstiden och urinutsöndringen ökar. Hos patienter med kombinerad njur- och leverinsufficiens kan CEFOBID ackumuleras i serumet.

CEFEBID har använts inom pediatrik, men säkerhet och effektivitet hos barn har inte fastställts. Halveringstiden för CEFEBID i serum är 6–10 timmar hos nyfödda med låg födelsevikt.

Mikrobiologi

Handlingsmekanism

Cefoperazon, ett tredje generationens cefalosporin, stör cellväggssyntesen genom att binda till de penicillinbindande proteinerna (PBP), vilket förhindrar tvärbinding av begynnande peptidoglykan. Cefoperazon är stabilt mot penicillinaser och har en hög grad av stabilitet mot många beta-laktamaser som produceras av gramnegativa bakterier.

Motståndsmekanismer

Det finns tre huvudsakliga mekanismer för resistens mot cefoperazon: mutationer i mål-PBP, som förekommer främst i grampositiva bakterier; produktion av beta-laktamaser med utökat spektrum eller överuttryck av kromosomalt bestämda beta-laktamaser i gramnegativa bakterier; minskat upptag eller aktivt utflöde i vissa gramnegativa bakterier.

Interaktioner med andra antimikrobiella medel

När testat *in vitro*, har cefoperazon visat synergistiska interaktioner med aminoglykosider mot gramnegativa baciller. Den kliniska betydelsen av dessa *in vitro* fynden är okända.

Cefoperazon har visat sig vara aktivt mot följande mikroorganismer, båda *in vitro* och vid kliniska infektioner [se *INDIKATIONER OCH ANVÄNDNING*].

Gram-positiva aeroba bakterier:

- *Staphylococcus aureus* (endast meticillinkänsliga isolat)
- *Staphylococcus epidermidis* (endast meticillinkänsliga isolat)
- *Streptococcus agalactiae* (Grupp B beta-hemolytiska streptokocker)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes* (Grupp A beta-hemolytiska streptokocker)

Gramnegativa aeroba bakterier:

- *Citrobacter*arter
- *Enterobacter*arter
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella*arter
- *Morganella morganii*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Pseudomonas*arter
- *Serratia marcescens*

Anaeroba grampositiva bakterier:

- Grampositiva kocker (inklusive *Peptococcus* och *Peptostreptococcus* spp.)
- *Clostridium*arter (med undantag för *C. difficile*)

Anaeroba gramnegativa bakterier:

- *Bacteroides*arter

Det följande *in vitro* data finns tillgängliga, men deras kliniska betydelse är okänd. Dessutom uppvisar minst 90 % av organismerna i följande bakterier en *in vitro* lägsta hämmande koncentration (MIC) mindre än eller lika med den cefoperazonkänsliga brytpunkten på 8 mcg/ml. Säkerheten och effekten av cefoperazon vid behandling av kliniska infektioner på grund av dessa bakterier har dock inte fastställts i adekvata välkontrollerade kliniska prövningar.

Gramnegativa aeroba bakterier:

- *Bordetella pertussis*
- *Neisseria meningitidis*
- *Salmonella* spp.
- *Serratia liquefaciens*
- *Shigella* spp.
- *Yersinia enterocolytica*

Grampositiva anaeroba bakterier

- *Eubacterium* spp.

Gramnegativa anaeroba bakterier

- *Fusobacterium* spp.

Testmetoder för känslighet

När det är tillgängligt ska det kliniska mikrobiologiska laboratoriet tillhandahålla resultaten *avin vitro* känslighetstestresultat för antimikrobiella läkemedel som används på inhemska sjukhus till läkaren som periodiska rapporter som beskriver känslighetsprofilen för nosokomiala och samhällsförvärvade patogener. Dessa rapporter bör hjälpa läkaren att välja ett antibakteriellt läkemedel för behandling.

Spädningstekniker

Kvantitativa metoder används för att bestämma lägsta hämmande koncentrationer (MIC). Dessa MIC ger uppskattningar av bakteriers känslighet för antimikrobiella föreningar. MIC bör bestämmas med hjälp av en standardiserad testmetod.^{1,2,3}MIC-värdena ska tolkas enligt kriterierna i tabell 2.

Diffusionstekniker

Kvantitativa metoder som kräver mätning av zondiametrar kan också ge reproducerbara uppskattningar av bakteriers känslighet för antimikrobiella föreningar. Zonstorleken ger en uppskattning av bakteriers känslighet för antimikrobiella föreningar. Zonstorleken bör bestämmas med en standardiserad testmetod.^{3,4}Denna procedur använder pappersskivor impregnerade med 75 mcg cefoperazon för att testa bakteriers mottaglighet för cefoperazon. Tolkningskriterierna för diskdiffusion finns i tabell 2.

Tabell 2. Kriterier för känslighetstest för Cefoperazon

Patogen	Tolkningskriterier för mottaglighet		
	Minimala hämmande koncentrationer (MIC i mcg/ml)		
	S		R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8		≥16
andra icke- <i>Entobacteriaceae</i> ^a	≤8		≥16
Anaeroba bakterier ^b	≤8		≥16

Tolkningskriterier för mottaglighet är baserade på en dos på 3 g var 6:e timme eller 4 g var 8:e timme hos patienter med normal njurfunktion.

Meticillin känslig *Stafylokock* spp., som bestäms av känslighet för oxacillin, kan anses vara känsliga för cefoperazon.

^aDessa inkluderar icke noggranna glukos-icke-fermenterande gramnegativa baciller med undantag av *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* arter, *Burkholderia* arter och *Stenotrophomonas maltophilia*.

^bMIC för anaeroba bakterier bestäms med hjälp av metodik för utspädning av agar.

En rapport av *Mottaglig*(S) indikerar att det antimikrobiella läkemedlet sannolikt kommer att hämma tillväxten av patogenen om det antimikrobiella läkemedlet når koncentrationen vid infektionsstället. En rapport av *Motstånd*(R) indikerar att det antimikrobiella läkemedlet sannolikt inte kommer att hämma tillväxten av patogenen om det antimikrobiella läkemedlet når de koncentrationer som vanligtvis kan uppnås vid infektionsstället; annan terapi bör väljas.

Kvalitetskontroll

Standardiserade förfaranden för känslighetstest kräver användning av laboratoriekontroller för att övervaka och säkerställa noggrannheten och precisionen hos förråd och reagenser som används i analysen, och teknikerna för de individer som utför testet.^{1,2,3,4} Standardiserat cefoperazonpulver bör ge följande intervall av MIC-värden som anges i tabell 3. För diffusionstekniken med 75 mcg cefoperazonskivan bör kriterierna i tabell 3 uppnås.

Tabell 3. Godtagbara kvalitetskontrollintervall för Cefoperazon

	Minsta hämmande Avstånd (MIC i mcg/ml)	Diskdiffusionsintervall (Zondiametrar i mm)
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	32 - 128 ^a	--
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	32 - 128 ^a	--
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 43055	32 - 128 ^a	--
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,12 - 0,5	28 - 34
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	2 - 8	23 - 29
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	1 - 4	--
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	--	24 - 33
	Kvalitetskontrollintervall för Oxacillin vs. <i>S. aureus</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12 - 0,5	--

ATCC® = American Type Culture Collection.

a MIC för anaeroba bakterier bestäms med hjälp av metodik för utspädning av agar. Stafylokockers känslighet för cefotaxim kan härledas från att endast testa penicillin och antingen cefoxitin eller oxacillin.

INDIKATIONER OCH ANVÄNDNING

För att minska utvecklingen av läkemedelsresistenta bakterier och bibehålla effektiviteten av CEFOBID och andra antibakteriella läkemedel, bör CEFOBID endast användas för att behandla infektioner som bevisligen eller starkt misstänks vara orsakade av känsliga bakterier. När information om odling och känslighet finns tillgänglig bör de övervägas vid val eller modifiering av antibakteriell terapi. I avsaknad av sådana data kan lokal epidemiologi och känslighetsmönster bidra till det empiriska valet av terapi.

CEFEBID är indicerat för behandling av följande infektioner när de orsakas av känsliga organismer:

Luftvägsinfektioner orsakad av *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (penicillinas- och icke-penicillinasproducerande stammar), *S. pyogenes** (Grupp A beta-hemolytiska streptokocker), *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E coli*, *Proteus mirabilis*, och *Enterobacter* arter.

Peritonit och andra intraabdominala infektioner orsakad av *E. coli*, *P. aeruginosa*,* och anaeroba gramnegativa baciller (inklusive *Bacteroides fragilis*).

Bakteriell septikemi orsakad av *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*,* *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,* *E coli*, *Klebsiella* spp.,* *Klebsiella pneumoniae*,* *Proteus* arter* (indolpositiva och indolnegativa), *Clostridium* spp.* och anaeroba grampositiva kocker.*

Infektioner i hud och hudstrukturer orsakad av *S. aureus* (penicillinas- och icke-penicillinasproducerande stammar), *S. pyogenes*,* och *P. aeruginosa*.

Bäckeninflammatoriska sjukdomar, endometrit och andra infektioner i det kvinnliga könsorganet orsakad av *N. gonorrhoeae*, *S. epidermidis*,* *S. agalactiae*, *E coli*, *Clostridium* spp.,* *Bacteroides* arter (inklusive *Bacteroides fragilis*) och anaeroba grampositiva kocker.

Cefobid® har ingen aktivitet emot *Chlamydia trachomatis*. Därför, när Cefobid används vid behandling av patienter med bäckeninflammatorisk sjukdom och *C. trachomatis* är en av de misstänkta patogenerna bör lämplig antiklamydial täckning läggas till.

Urinvägsinfektion orsakad av *Escherichia coli* och *Pseudomonas aeruginosa*.

Enterokockinfektioner: Även om cefoperazon har visat sig vara kliniskt effektivt vid behandling av infektioner orsakade av enterokocker i fall av **peritonit och andra intraabdominala infektioner, infektioner i hud och hudstrukturer, bäckeninflammatorisk sjukdom, endometrit och andra infektioner i det kvinnliga könsorganet och urinvägsinfektioner**,* majoriteten av de testade kliniska isolaten av enterokocker är inte mottagliga för cefoperazon utan faller precis vid eller i den mellanliggande känslighetszonen och är måttligt resistenta mot cefoperazon. Dock, *in vitro* känslighetstestning kanske inte korrelerar direkt med *in vivo* resultat. Trots detta har cefoperazonterapi resulterat i kliniska botemedel mot enterokockinfektioner, främst vid polymikrobiella infektioner. Cefoperazon ska användas vid enterokockinfektioner med försiktighet och i doser som uppnår tillfredsställande serumnivåer av cefoperazon.

* Effektiviteten mot denna organism i detta organsystem studerades vid färre än 10 infektioner.

Kombinationsterapi

Synergi mellan CEFOBID och aminoglykosider har visats med många gramnegativa baciller. Sådan ökad aktivitet hos dessa kombinationer är emellertid inte förutsägbar. Om sådan terapi övervägs, *in vitro* Mottaglighetstester bör utföras för att fastställa läkemedlets aktivitet i kombination, och njurfunktionen bör övervakas noggrant. (Se avsnitten FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER och DOSERING OCH ADMINISTRERING.)

KONTRAINDIKATIONER

CEFEBID är kontraindicerat hos patienter med känd allergi mot cefalosporinklassen av antibakteriella läkemedel.

VARNINGAR

Överkänslighetsreaktioner

ALLVARLIGA OCH SPILLA DÖDLIGA REAKTIONER FÖR HYPERKÄNSLIGHET (ANAFYLAKTISKA) HAR RAPPORTERT HOS PATIENTER SOM FÅR BETA-LAKTAM ANTIBAKTERIELLER, INKLUSIVE CEFOPERAZON. DESSA REAKTIONER ÄR MER LÄMPLIGA FÖR ATT FÖRKOMMA HOS PERSONER MED EN HISTORIA OM HYPERKÄNSLIGHETSREAKTIONER PÅ FLERA ALLERGEN. INNAN BEHANDLING MED CEFEBID INSTITERAS BÖR NOGGRANT UNDERSÖKNING GÖRAS för att avgöra OM PATIENTEN HAR HAFT TIDIGARE ÖVERKÄNSLIGHETSREAKTIONER PÅ CEFALOSPORINER, PENICILLINER, KOLPENEMER ELLER ANDRA LÄKEMEDEL. DENNA PRODUKT BÖR GES FÖRSIKTIGT TILL BETA-LAKTAMALLERGISKA PATIENTER. OM EN ALLERGISK REAKTION UPPSTÅR BÖR CEFOPERAZON AVSLUTAS OCH LÄMPLIG TERAPI INSTITERAS.

***Clostridium difficile*-Associerad diarré**

Clostridium difficile associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive CEFEBID, och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till fatal kolit. Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala florans i tjocktarmen vilket leder till överväxt av *C. difficile*.

C. difficile producerar toxiner A och B som bidrar till utvecklingen av CDAD. Hypertoxinproducerande stammar av *C. difficile* orsakar ökad sjuklighet och mortalitet, eftersom dessa infektioner kan vara motståndskraftiga mot antibakteriell terapi och kan kräva kolektomi. CDAD måste övervägas hos alla patienter som får diarré efter användning av antibakteriella läkemedel. Noggrann medicinsk historia är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats inträffa mer än två månader efter administrering av antibakteriella medel.

Om CDAD misstänks eller bekräftas, pågående antibakteriella läkemedelsanvändning inte riktad mot *C. difficile* kan behöva avbrytas. Lämplig vätske- och elektrolythantering, proteintillskott, antibakteriell behandling av *C. difficile*, och kirurgisk utvärdering bör inledas som kliniskt indicerat.

Blödning

Allvarliga blödningsfall, inklusive dödsfall, har rapporterats med cefoperazon. Övervaka tecken på blödning, trombocytopeni och koagulopati. Avbryt CEFOBID om det finns en ihållande blödning och inga alternativa förklaringar identifieras.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

Allmän

Att förskriva CEFOBID i avsaknad av en bevisad eller starkt misstänkt bakterieinfektion kommer sannolikt inte att ge patienten någon nytta och ökar risken för utveckling av läkemedelsresistenta bakterier.

Även om övergående förhöjningar av BUN och serumkreatinin har observerats, verkar inte CEFOBID ensamt orsaka signifikant nefrotoxicitet. Samtidig administrering av aminoglykosider och andra cefalosporiner har dock orsakat nefrotoxicitet.

CEFOBID utsöndras i stor utsträckning i gallan. Serumhalveringstiden för CEFOBID ökas 2–4 gånger hos patienter med leversjukdom och/eller gallvägsobstruktion. I allmänhet bör en total daglig dos över 4 g inte vara nödvändig hos sådana patienter. Om högre doser används ska serumkoncentrationerna övervakas.

Eftersom njurutsöndring inte är den huvudsakliga elimineringsvägen för CEFOBID (se KLINISK FARMAKOLOGI), behöver patienter med njursvikt ingen dosjustering när vanliga doser administreras. När höga doser av CEFOBID används ska koncentrationerna av läkemedel i serumet övervakas regelbundet. Om tecken på ackumulering finns, bör dosen minskas i enlighet med detta.

Halveringstiden för CEFOBID minskar något under hemodialys. Därför bör doseringen schemaläggas efter en dialysperiod. Hos patienter med både leverdysfunktion och signifikant njursjukdom bör CEFOBID-dosen inte överstiga 1–2 g dagligen utan noggrann övervakning av serumkoncentrationerna.

Liksom med andra antibakteriella läkemedel har vitamin K-brist förekommit sällan hos patienter som behandlats med CEFOBID. Mekanismen är troligen relaterad till undertryckandet av tarmfloran som normalt syntetiserar detta vitamin. De i riskzonen inkluderar patienter med dåligt näringstillstånd, malabsorptionstillstånd (t.ex. cystisk fibros), alkoholism och patienter på långvariga hyperalimenteringsregimer (administrerade antingen intravenöst eller via en naso-magsond). Hypoprotrombinemi med eller utan blödning har rapporterats. Protrombintiden bör övervakas hos dessa patienter och exogent K-vitamin ska administreras enligt indikation.

En disulfiramliknande reaktion kännetecknad av rodnad, svettning, huvudvärk och takykardi har rapporterats när alkohol (öl, vin) intagits inom 72 timmar efter administrering av CEFOBID. Patienter bör varnas för intag av alkoholhaltiga drycker efter administrering av CEFOBID.

Långvarig användning av CEFOBID kan resultera i överväxt av okänsliga organismer. Noggrann observation av patienten är avgörande. Om superinfektion inträffar under behandlingen bör lämpliga åtgärder vidtas.

CEFOBID bör förskrivas med försiktighet till personer med en historia av gastrointestinala sjukdomar, särskilt kolit.

Information för patienter

Patienter bör informeras om att antibakteriella läkemedel inklusive CEFOBID endast bör användas för att behandla bakterieinfektioner. De behandlar inte virusinfektioner (t.ex. förkylning). När CEFOBID ordineras för att behandla en bakteriell infektion, bör patienterna informeras om att även om det är vanligt att må bättre tidigt under behandlingen, bör läkemedlet tas exakt enligt anvisningarna. Att hoppa över doser eller inte fullfölja hela behandlingsförloppet kan (1) minska effektiviteten av den omedelbara behandlingen och (2) öka sannolikheten för att bakterier kommer att utveckla resistens och inte kommer att behandlas med CEFOBID eller andra antibakteriella läkemedel i framtiden.

Diarré är ett vanligt problem som orsakas av antibakteriella läkemedel som vanligtvis upphör när läkemedlet avbryts. Ibland kan patienter efter påbörjad behandling med antibakteriella läkemedel utveckla vattnig och blodig avföring (med eller utan magkramper och feber) även så sent som två eller fler månader efter att ha tagit den sista dosen av det antibakteriella läkemedlet. Om detta inträffar ska patienter kontakta sin läkare så snart som möjligt.

Interaktioner med läkemedel/laboratorietest

En falsk positiv reaktion för glukos i urinen kan uppstå med Benedicts eller Fehlings lösning.

Karcinogenes, Mutagenes, Nedsatt fertilitet

Långtidsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera cancerframkallande potential. Den maximala varaktigheten för CEFOBID djurtoxicitetsstudier är sex månader. I inget *avin vivo* eller *in vitro* genetiska toxikologiska studier visade CEFOBID någon mutagen potential på antingen kromosomal eller subkromosomal nivå. CEFOBID gav ingen försämring av fertiliteten och hade ingen effekt på den allmänna reproduktionsförmågan eller fostrets utveckling när det administrerades subkutant i dagliga doser på upp till 500 till 1000 mg/kg före och under parning, och på dräktiga honråttor under dräktighet. Dessa doser är 10 till 20 gånger den uppskattade vanliga kliniska dosen. CEFOBID hade negativa effekter på testiklarna hos prepubertala råttor vid alla testade doser. Subkutan administrering av 1000 mg/kg per dag (ungefär 16 gånger den genomsnittliga dosen för vuxna) resulterade i minskad testikelvikt, stoppad spermatogenes, minskad könscellpopulation och vakuolering av Sertoli-cellcytoplasman. Svårighetsgraden av lesionerna var dosberoende i intervallet 100 till 1000 mg/kg per dag; den låga dosen orsakade en mindre minskning av spermatoocyter. Denna effekt har inte observerats hos vuxna råttor. Histologiskt var lesionerna reversibla på alla utom de högsta dosnivåerna. Dessa studier utvärderade dock inte efterföljande utveckling av reproduktiv funktion hos råttorna. Relationen mellan dessa fynd och människor är okänd.

Användning under graviditet

Graviditetskategori B: Reproduktionsstudier har utförts på möss, råttor och apor i doser upp till 10 gånger den mänskliga dosen och har inte visat några tecken på nedsatt fertilitet eller skada på fostret på grund av CEFOBID. Det finns dock inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid förutsäger mänskligt svar, bör detta läkemedel endast användas under graviditet om det verkligen behövs.

Användning hos ammande mödrar

Endast låga koncentrationer av CEFOBID utsöndras i modersmjölk. Även om CEFOBID passerar dåligt över i bröstmjolk hos ammande mödrar, bör försiktighet iakttas när CEFOBID ges till en ammande kvinna.

Pediatrik användning

Säkerhet och effektivitet hos barn har inte fastställts. För information om testikelförändringar hos prepubertala råttor (se **Karcinogenes, Mutagenes, Nedsatt fertilitet**).

Geriatrisk användning

Kliniska studier av CEFOBID® (sterilt cefoperazonnatrium) inkluderade inte tillräckligt många försökspersoner i åldern 65 år och äldre för att avgöra om de svarar annorlunda än yngre försökspersoner. Annan rapporterad klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter. I allmänhet bör dosval för en äldre patient vara försiktigt, vanligtvis med början i den nedre delen av doseringsintervallet, vilket återspeglar den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion, och av samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling.

NEGATIVA REAKTIONER

Erfarenhet av kliniska prövningar

I kliniska studier observerades följande biverkningar och ansågs vara relaterade till CEFOBID-behandling eller med osäker etiologi:

Överkänslighet: Som med alla cefalosporiner har överkänslighet som manifesteras av hudreaktioner (1 av 45 patienter), läkemedelsfeber (1 av 260) eller en förändring i Coombs test (1 av 60) rapporterats. Dessa reaktioner är mer benägna att inträffa hos patienter med en historia av allergier, särskilt mot penicillin.

Hematologi: Som med andra antibakteriella betalaktamläkemedel kan reversibel neutropeni inträffa vid långvarig administrering. Lätt minskning av antalet neutrofiler (1 av 50 patienter) har rapporterats. Sänkta hemoglobiner (1 av 20) eller hematokritvärden (1 av 20) har rapporterats, vilket överensstämmer med publicerad litteratur om andra cefalosporiner. Övergående eosinofili har förekommit hos 1 av 10 patienter.

Lever: Av 1285 patienter som behandlats med cefoperazon i kliniska prövningar, utvecklade en patient med en historia av leversjukdom signifikant förhöjda leverfunktionszymer under CEFOBID-behandling. Kliniska tecken och symtom på ospecifik hepatit åtföljde dessa ökningar. Efter att CEFOBID-behandlingen avbröts återgick patientens enzymer till nivåerna före behandlingen och symtomen försvann. Liksom med andra antibakteriella läkemedel som uppnår höga gallnivåer har lindriga övergående förhöjningar av leverfunktionszymer observerats hos 5–10 % av patienterna som får CEFOBID-behandling. Relevansen av dessa fynd, som inte åtföljdes av tydliga tecken eller symtom på leverdysfunktion, har inte fastställts.

Gastrointestinala: Diarré eller lös avföring har rapporterats hos 1 av 30 patienter. De flesta av dessa upplevelser har varit milda eller måttliga till svårighetsgrad och av självbegränsande karaktär. I samtliga fall svarade dessa symtom på symptomatisk behandling eller upphörde när cefoperazonbehandlingen avbröts. Illamående och kräkningar har rapporterats i sällsynta fall.

Symtom på pseudomembranös kolit kan uppträda under eller i flera veckor efter antibakteriell behandling (se VARNINGAR).

Njurfunktionstester: Övergående förhöjningar av BUN (1 av 16) och serumkreatinin (1 av 48) har noterats.

Lokala reaktioner: CEFOBID tolereras väl efter intramuskulär administrering. Ibland kan övergående smärta (1 av 140) följa administrering på denna väg. När CEFOBID administreras som intravenös infusion kan vissa patienter utveckla flebit (1 av 120) vid infusionsstället.

Erfarenhet efter marknadsföring

Följande biverkningar har identifierats under användning av CEFOBID efter godkännande. Eftersom dessa reaktioner rapporteras frivilligt från en population av osäker storlek är det inte alltid möjligt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta deras frekvens eller fastställa ett orsakssamband till läkemedelsexponering.

Blod- och lymfsystemet: Trombocytopeni, hypoprotrombinemi (se FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER)

Immunsystemet: Anafylaktiska reaktioner, inklusive chock och dödliga fall (se VARNINGAR)

Lever och gallvägar: Gulsot, leverdysfunktion

Hud och subkutan vävnad: Toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, klåda

Vaskulära störningar: Blödning (se VARNINGAR)

DOSERING OCH ADMINISTRERING

Den vanliga dagliga dosen för vuxna av CEFOBID (sterilt cefoperazon) är 2 till 4 gram per dag administrerat i lika uppdelade doser var 12:e timme.

Vid svåra infektioner eller infektioner orsakade av mindre känsliga organismer kan den totala dagliga dosen och/eller frekvensen ökas. Patienter har framgångsrikt behandlats med en total daglig dos på 6–12 gram fördelat på 2, 3 eller 4 administreringar från 1,5 till 4 gram per dos.

Vid behandling av infektioner orsakade av *Streptococcus pyogenes*, bör behandlingen fortsätta i minst 10 dagar.

Om *C. trachomatis* är en misstänkt patogen, bör lämplig antiklamydial täckning läggas till, eftersom cefoperazon inte har någon aktivitet mot denna organism.

Lösningar av CEFOBID och aminoglykosid bör inte blandas direkt, eftersom det finns en fysisk inkompatibilitet mellan dem. Om kombinationsbehandling med CEFOBID och en aminoglykosid övervägs (se INDIKATIONER) kan detta åstadkommas genom sekventiell intermittent intravenös infusion förutsatt att separat sekundär intravenös slang används och att den primära intravenösa slangen spolade adekvat med ett godkänt spädmedel mellan doserna. Det föreslås också att CEFOBID administreras före aminoglykosiden. *In vitro* testning av effektiviteten av läkemedelskombinationer rekommenderas.

REKONSTITUTION

Följande lösningar kan användas för den initiala beredningen av CEFOBID (sterilt cefoperazon).

Tabell 1. Lösningar för initial beredning

5 % dextrosinjektion (USP)	0,9 % natriumkloridinjektion (USP)
5 % dextros och 0,9 % natriumkloridinjektion (USP)	5 % dextrosinjektion
5 % dextros och 0,2 % natriumkloridinjektion (USP)	10 % dextrosinjektion (USP)
10 % dextrosinjektion (USP)	Bakteriostatiskt vatten för injektion [bensylalkohol eller parabener] (USP)*†
Bakteriostatiskt vatten för injektion [bensylalkohol eller parabener] (USP)*†	0,9 % natriumkloridinjektion (USP)
	Normosol® M och 5 % dextrosinjektion
	Normosol® R
	Sterilt vatten för injektion*

* Får inte användas som vehikel för intravenös infusion.

† Preparat som innehåller bensylalkohol ska inte användas till nyfödda.

Allmänna rekonstitutionsförfaranden

CEFOBID (sterilt cefoperazon) för intravenös eller intramuskulär användning kan initialt rekonstitueras med vilken kompatibel lösning som helst som nämns ovan i Tabell 1. Lösningar bör få stå efter beredning för att tillåta eventuellt skum att försvinna för att möjliggöra visuell inspektion för fullständig solubilisering. Kraftig och långvarig omrörning kan vara nödvändig för att solubilisera CEFOBID i högre koncentrationer (över 333 mg cefoperazon/ml). Maximal löslighet

CEFOBID (sterilt cefoperazon) är cirka 475 mg cefoperazon/ml kompatibelt spädningsmedel.

Förberedelse för intravenös användning

Allmän:CEFOBID-koncentrationer (sterilt cefoperazon) mellan 2 mg/ml och 50 mg/ml rekommenderas för intravenös administrering.

Förberedelse av flaskor:Flaskor med CEFOBID (sterilt cefoperazon) kan initialt rekonstitueras med minst 2,8 ml per gram cefoperazon av någon kompatibel beredningslösning lämplig för intravenös administrering som anges ovan i Tabell 1. För att underlätta beredningen, använd 5 ml kompatibel lösning per gram CEFOBID rekommenderas. Hela kvantiteten av den resulterande lösningen ska sedan dras upp för ytterligare spädning och administrering med någon av följande vehiklar för intravenös infusion:

Tabell 2. Fordon för intravenös infusion

5 % dextrosinjektion (USP)	Laktat Ringer's Injection (USP) 0,9%
5% dextros och laktat Ringer's Injection	natriumkloridinjektion (USP) Normosol®
5 % dextros och 0,9 % natriumkloridinjektion (USP) 5	M och 5% Dextrose Injection Normosol®
% dextros och 0,2 % natriumkloridinjektion (USP) 10 %	R
dextrosinjektion (USP)	

Den resulterande intravenösa lösningen ska administreras på något av följande sätt:

Intermittent infusion:Lösningar av CEFOBID bör administreras under en tidsperiod på 15–30 minuter.

Kontinuerlig infusion:CEFOBID kan användas för kontinuerlig infusion efter spädning till en slutlig koncentration på mellan 2 och 25 mg cefoperazon per ml.

Förberedelse för intramuskulär injektion

Vilken lämplig lösning som helst som listas ovan kan användas för att bereda CEFOBID (sterilt cefoperazon) för intramuskulär injektion. När koncentrationer på 250 mg/ml eller mer ska administreras ska en lidokainlösning användas. Dessa lösningar bör beredas med en kombination av sterilt vatten för injektion och 2 % lidokainhydrokloridinjektion (USP) som är ungefärligt en 0,5 % lidokainhydrokloridlösning. En tvåstegs utspädningsprocess enligt följande rekommenderas: Tillsätt först den erforderliga mängden sterilt vatten för injektion och rör om tills CEFOBID-pulvret är helt upplöst. För det andra, tillsätt den nödvändiga mängden 2% lidokain och blanda.

	Slutlig Cefoperazon Koncentration	Steg 1 Volym av steril Vatten	Steg 2 Volym på 2 % Lidokain	Uttagbar Volym*†
1 g injektionsflaska	333 mg/ml	2,0 ml	0,6 ml	3 ml
	250 mg/ml	2,8 ml	1,0 ml	4 ml

2 g injektionsflaska	333 mg/ml	3,8 ml	1,2 ml	6 ml
	250 mg/ml	5,4 ml	1,8 ml	8 ml

När ett annat spädningsmedel än Lidocaine HCl Injection (USP) används, rekonstitueras enligt följande:

	Cefoperazon Koncentration	Volym av Utspädande att vara Lagt till	Uttagbar Volym*
1 g injektionsflaska	333 mg/ml	2,6 ml	3 ml
	250 mg/ml	3,8 ml	4 ml
2 g injektionsflaska	333 mg/ml	5,0 ml	6 ml
	250 mg/ml	7,2 ml	8 ml

* Det finns tillräckligt med överskott för att möjliggöra uttag av den angivna volymen. † Slutlig lidokainkoncentration kommer att vara ungefär den som erhålls om en 0,5 % lidokain Hydrokloridlösning används som spädningsmedel.

FÖRVARING OCH STABILITET

CEFOBID (sterilt cefoperazon) ska förvaras vid eller under 25-C (77-F) och skyddas från ljus före beredning. Efter beredning är skydd mot ljus inte nödvändigt.

Följande parenterala spädningsmedel och ungefärliga koncentrationer av CEFOBID ger stabila lösningar under följande förhållanden under de angivna tidsperioderna. (Efter de angivna tidsperioderna ska oanvända portioner av lösningar kasseras.)

Rumstemperatur (15–25–C/59–77–F)	
	Ungefärlig Koncentrationer
24 timmar	
Bakteriostatiskt vatten för injektion [bensylalkohol eller parabener] (USP).....	300 mg/ml
5 % dextrosinjektion (USP).....	2 mg till 50 mg/ml
5 % dextros och laktat Ringers injektion.....	2 mg till 50 mg/ml
5 % natriumkloridinjektion (USP)	2 mg till 50 mg/ml
5 % dextros och 0,2 % natriumkloridinjektion (USP).....	2 mg till 50 mg/ml
dextrosinjektion (USP).....	2 mg till 50 mg/ml
laktatinjektion (USP).....	2 mg/ml
lidokainhydrokloridinjektion (USP).....	300 mg/ml
natriumkloridinjektion (USP).....	2 mg till 300 mg/ml
Normosol®M och 5 % dextrosinjektion.....	2 mg till 50 mg/ml
R.....	2 mg till 50 mg/ml
Sterilt vatten för injektion.....	300 mg/ml

Rekonstituerade CEFOBID-lösningar kan förvaras i glas- eller plastsprutor, eller i glas eller flexibla plastbehållare för parenteral lösning.

Kylskåpstemperatur (2-8-C/36--46-F)	
5 dagar	Ungefärlig Koncentrationer
Bakteriostatiskt vatten för injektion [bensylalkohol eller parabener] (USP).....	300 mg/ml
5 % dextrosinjektion (USP).....	2 mg till 50 mg/ml
5 % dextros och 0,9 % natriumkloridinjektion (USP).....	2 mg till 50 mg/ml
5 % dextros och 0,2 % natriumkloridinjektion (USP).....	Laktat Ringers till 50 mg/ml
injektion (USP).....	0,5 % 2 mg/ml
lidokainhydrokloridinjektion (USP).....	0,9 % 300 mg/ml
natriumkloridinjektion (USP).....	2 mg till 300 mg/ml
Normosol®M och 5 % dextrosinjektion.....	Normosol®M till 50 mg/ml
R.....	Sterilt vatten för injektion..... mg till 50 mg/ml
injektion.....	300 mg/ml
Rekonstituerade CEFOBID-lösningar kan förvaras i glas- eller plastsprutor, eller i glas eller flexibla plastbehållare för parenteral lösning.	

Frystemperatur (-20- till -10-C/-4- till 14-F)	
3 veckor	Ungefärlig Koncentrationer
5% Dextrose Injection (USP).....	5% 50 mg/ml
Dextrose och 0,9% Sodium Chloride Injection (USP).....	5 % 2 mg/ml
dextros och 0,2 % natriumkloridinjektion (USP).....	2 mg/ml
5 veckor	
0,9 % natriumkloridinjektion (USP).....	Sterilt vatten 300 mg/ml
för injektion.....	300 mg/ml
Rekonstituerade CEFOBID-lösningar kan förvaras i plastsprutor eller i flexibla plastbehållare för parenteral lösning.	
Frysta prover bör tinas i rumstemperatur före användning. Efter upptining ska oanvända portioner kasseras. Frys inte in igen.	

HUR LEVERERAS

CEFEBID®(sterilt cefoperazon) finns i injektionsflaskor som innehåller cefoperazonnatrium motsvarande 1 g cefoperazon - 10 (NDC 0049-1201-83) och 2 g cefoperazon - 10 (NDC 0049-1202-83) för intramuskulär och intravenös administrering.

CEFEBID®(sterilt cefoperazon) finns i 10 g (NDC 0049-1219-28) Pharmacy Bulk Package för intravenös administrering.

REFERENSER

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Metoder för utspädning Antimikrobiella känslighetstester för bakterier som växer aerobt; Godkänd standard-tionde upplagan. CLSI dokument M07-A10. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2015.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Metoder för antimikrobiell känslighetstestning av anaeroba bakterier; Godkänd Standard-åttonde upplagan. CLSI dokument M11-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Prestandastandarder för testning av antimikrobiell känslighet: tjugofemte informationstillägget*. CLSI dokument M 100-S25. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2015.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Prestandastandarder för antimikrobiella diskkänslighetstest; Godkänd standard - tolfte upplagan*. CLSI dokument M02-A12. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2015.

Endast Rx



Distributed by

Roerig

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0033-6.2
Reviderad mars 2015