

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CEFOBID 2 g - Trockenstechampullen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cefobid 2 g – Trockenstechampullen enthalten Cefoperazon-Natrium, entsprechend 2 g Cefoperazon und 71 mg Natrium pro Durchstechflasche.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

Weißes, kristallines Pulver, das nach Rekonstitution eine klare Lösung mit einem pH von 4,5 bis 6,5 ergibt.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Cefobid 2 g – Trockenstechampullen sind angezeigt

zur Behandlung folgender systemischer und/oder lokaler Infektionen, die durch Cefoperazon–empfindliche Erreger verursacht sind:

- Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes, wie z.B. Pneumonie, akute und chronische Bronchitis
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, wie z.B. Pyelonephritis, Urethritis
- Peritonitis, Cholecystitis, Cholangitis und andere intraabdominelle Infektionen
- Sepsis
- Haut- und Weichteilinfektionen, wie z.B. Cellulitis
- Infektionen der Knochen und Gelenke, wie z.B. Osteomyelitis
- Infektionen im kleinen Becken, wie Endometritis und andere Infektionen des Genitaltraktes, einschließlich Gonorrhoe, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Breitspektrumantibiotika

und zur Vorbeugung von postoperativen Infektionen bei chirurgischen Eingriffen im Bereich des Abdomens, bei gynäkologischen Operationen, im Rahmen der Herz- und Gefäßchirurgie sowie bei orthopädischen Eingriffen

Nationale und internationale Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Cefobid 2 g – Trockenstechampullen zu berücksichtigen.

Cefobid 2 g – Trockenstechampullen werden angewendet bei Erwachsenen und im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### *Art der Anwendung*

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung  
i.v.-Kurzinfusion, i.v.-Injektion, i.m.-Injektion

## ***Anwendungshinweise***

### **Intravenöse Kurzinfusion**

2 g Cefobid werden in 20 - 100 ml einer kompatiblen, sterilen Injektionsflüssigkeit (d.i. Wasser für Injektionszwecke; 5%ige Glukoselösung mit oder ohne Zusatz von Ringer-Laktat, oder mit 0,9% oder 0,2% Natriumchlorid; 10% Glukoselösung; Ringer-Laktat; 0,9% Natriumchloridlösung) gelöst und anschließend während 15 Minuten bis zu 1 Stunde infundiert (wegen Hypotonizität der Lösung nicht mehr als 20 ml Wasser für Injektionszwecke anwenden).

### **Intravenöse Injektion**

2 g Cefobid werden in 20 ml einer kompatiblen, sterilen Injektionsflüssigkeit (siehe oben) gelöst und während 3 - 5 Min. injiziert; bei Erwachsenen darf die maximale Dosis von 2 g pro Injektion, bei Kindern von 50 mg/kg Körpergewicht, nicht überschritten werden.

### **Intramuskuläre Injektion**

- 2 g Cefobid werden in 8 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und tief intramuskulär verabreicht.
- Zur Vermeidung von Schmerzen kann die Lösung mit 2% Lidocain wie folgt zubereitet werden: Zuerst wird 5,2 ml Wasser für Injektionszwecke zur Cefoperazon Trockensubstanz zugesetzt und in einem 2. Schritt wegen Inkompatibilität der Substanzen mit 1,8 ml 2% Lidocain gemischt (Endvolumen 8 ml).

## ***Dosierung***

### **Erwachsene**

Bei Erwachsenen beträgt die übliche Tagesdosis 2 - 4 g, aufgeteilt auf 2 gleiche Gaben alle 12 Stunden; bei schweren Infektionen kann diese bis auf 8 g in geteilten Gaben erhöht werden. Selbst Tagesdosen von 16 g (2 x 8 g) wurden ohne Komplikationen vertragen.

Für die Behandlung einer komplikationslos verlaufenden Gonokokken-Urethritis werden 500 mg i.m. als Einzelgabe empfohlen.

Für die perioperative Prophylaxe sind 1 - 2 g Cefobid ca. 0,5 - 1,5 h vor Operationsbeginn intravenös zu verabreichen. Die Verabreichung kann alle 12 Stunden wiederholt werden. Die prophylaktische Verabreichung soll sich auf maximal 72 Stunden beschränken.

### **Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche (1 Monat – 18 Jahre)**

Die empfohlene Tagesdosis für Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche beträgt 50 - 200 mg/kg Körpergewicht, aufgeteilt in Einzeldosen alle 8 bis 12 Stunden. Eine maximale Tagesdosis von 12 g darf jedoch nicht überschritten werden.

### **Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

Cefobid kann in der Dosierung von 2 x 1 g und 2 x 2 g täglich ohne Rücksicht auf die Nierenfunktion gegeben werden. Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 18 ml/min oder mit einem Serumkreatininwert über 3,5 mg/dl beträgt die maximale Dosis 4 g pro Tag.

Unter Hämodialyse ist die Serumhalbwertszeit von Cefoperazon geringfügig herabgesetzt. Die Dosis muss entsprechend dem Dialyseplan festgesetzt werden.

### **Dosierung bei eingeschränkter Leber- bzw. Nieren- und Leberfunktion**

Bei Patienten mit Leberschäden und/oder Gallenwegsobstruktionen ist die Serumhalbwertszeit gewöhnlich verlängert. Cefoperazon wird dann alternativ vermehrt renal ausgeschieden.

Dosisänderungen können bei schweren Gallenwegsobstruktionen, schweren Leberfunktionsstörungen oder gleichzeitig bestehenden Nierenfunktionsstörungen notwendig werden.

Bei gleichzeitigen schweren Nieren- und Leberschäden sind die Konzentrationen von Cefoperazon im Blutplasma regelmäßig zu kontrollieren und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorzunehmen. In diesen Fällen darf ohne Überwachung der Serumkonzentrationen die Dosis 2 g pro Tag nicht überschreiten (Siehe auch Abschnitt 4.4).

### Ältere Patienten

Über pharmakokinetische Parameter bei älteren Patienten liegen keine Angaben vor.

### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Die Therapie mit Cefobid muss mindestens 3 Tage über die Entfieberung hinaus weitergeführt werden.

### Kombinationstherapie

Bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen kann eine Kombinationstherapie von Cefobid mit Aminoglykosiden angezeigt sein. Die beiden Arzneimittel dürfen wegen physikalischer Unverträglichkeit nicht gleichzeitig und nur aus getrennten Geräten an getrennten Stellen injiziert werden. Es sollen nur möglichst frisch zubereitete Lösungen verwendet werden (siehe auch Abschnitte 4.5 und 6.2).

Bei Kombination mit Aminoglykosiden muss die Nierenfunktion sorgfältig beobachtet werden (siehe auch Abschnitt 4.4). In solchen Fällen sind auch die Gegenanzeigen des Aminoglykosids zu beachten.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Cefoperazon ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Arzneimittel der gleichen Klasse. Des Weiteren ist Cefoperazon kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit gegen Betalaktame (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Penicillin-Überempfindlichkeit ist eine mögliche Kreuzallergie (5 - 10%) zu beachten.

Cefoperazon ist kontraindiziert bei Patienten (vor allem mit Blutungsneigung), bei denen eine Vitamin K-Gabe nicht möglich ist.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Überempfindlichkeit

Bei Patienten unter einer Behandlung mit Betalaktam-Antibiotika oder Cephalosporinen, einschließlich Cefoperazon, wurden schwerwiegende und gelegentlich letal verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) berichtet. Diese Reaktionen treten vor allem bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen mehrere Allergene auf.

Vor Beginn der Behandlung mit Cefoperazon müssen die Patienten sorgfältig nach früheren allergischen Reaktionen auf Cephalosporine und Penicilline oder andere Arzneimittel befragt werden (siehe Abschnitt 4.3). Antibiotika dürfen bei Patienten mit jeglicher Form von Allergie, speziell gegen Arzneimittel, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Beim Auftreten allergischer Reaktionen ist das Arzneimittel abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern eine Behandlung mit Adrenalin. Bei Bedarf sind Sauerstoff und i.v.-Steroide zu verwenden, sowie Freihalten der Atemwege, eventuell mittels Intubation.

Schwere und gelegentlich tödliche Hautreaktionen wie Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und exfoliative Dermatitis wurden bei Patienten unter Cefoperazon-Therapie berichtet. Wenn eine schwere Hautreaktion auftritt, muss Cefoperazon abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Leberfunktionsstörung

Cefoperazon wird vorwiegend über die Galle ausgeschieden. Bei Patienten mit Lebererkrankungen und/oder Gallenwegsobstruktionen ist die Serumhalbwertszeit von Cefoperazon gewöhnlich verlängert und wird die Substanz vermehrt renal ausgeschieden. Selbst bei schwerer Leberfunktionsstörung werden therapeutische Konzentrationen von Cefoperazon in der Galle erreicht und die Halbwertszeit ist nur um das 2- bis 4fache erhöht. (Siehe auch Abschnitt 4.2).

## Allgemein

Fälle schwerwiegender Blutungen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden unter Cefoperazon berichtet. Ein Risiko besteht bei Patienten mit schlechtem Ernährungszustand, Malabsorption und Patienten unter langfristiger intravenöser Ernährung. Solche Patienten und Patienten, die eine Antikoagulanzen-Therapie erhalten, sind auf Anzeichen einer Blutung, Thrombozytopenie und Hypoprothrombinämie zu überwachen. Bei anhaltenden Blutungen und fehlender alternativer Erklärung ist Cefoperazon abzusetzen.

Weitere Risikofaktoren für schwerwiegende Blutungen sind Krebserkrankungen, gestörte Leber- und Nierenfunktion, höheres Lebensalter, Verminderung der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenien), Begleiterkrankungen, die Blutungen auslösen oder verstärken (z.B. Bluterkrankheit, Magen-Darm-Geschwüre), und langdauernde Antibiotikabehandlung. Bei diesen Patienten muss die Prothrombinzeit (Quickwert) kontrolliert und gegebenenfalls Vitamin K zugeführt werden.

Wie bei anderen Antibiotika kann eine länger dauernde Behandlung mit Cefobid gelegentlich ein Überwuchern resistenter Keime nach sich ziehen. Der Patient ist diesbezüglich ständig zu überwachen. Bei Resistenzentwicklung oder Keimselektion ist das Antibiotikum zu wechseln.

Wie bei allen hochwirksamen systemischen Arzneimitteln empfiehlt es sich, während einer langdauernden Behandlung die Funktion von Leber, Niere und des hämatopoetischen Systems zu kontrollieren. Dies ist insbesondere bei der Behandlung von Kleinkindern wichtig.

*Clostridium difficile*-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Cefoperazon, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von *Clostridium difficile* führen.

*Clostridium difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridium difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde. Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist das Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Cefoperazon muss bei Patienten mit Enterocolitis in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

Während der Therapie mit Cefoperazon und bis zu 5 Tage danach dürfen **kein Alkohol oder alkoholhaltige Arzneimittel** zugeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Obleich es keine Hinweise gibt, dass Cefoperazon allein nephrotoxisch wirkt, muss bei gleichzeitiger Verabreichung von Cefoperazon mit Aminoglykosiden die Nierenfunktion kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

## Anwendung bei Kindern

Cefoperazon wurde bei Kleinkindern erfolgreich eingesetzt. Die Anwendung bei Frühgeburten und Neugeborenen wurde nicht ausreichend untersucht.

Bei Neugeborenen mit Kernikterus verdrängt Cefoperazon nicht das Bilirubin aus Plasmaproteinbindungsstellen.

Cefobid 2 g Trockenstechampullen enthalten 71 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels von 16 g (siehe Abschnitt 4.2) würde zu einer Aufnahme von 569,2 mg Natrium führen, was 28,5 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme entspricht. Dieses Arzneimittel wird als Arzneimittel mit hohem Natriumgehalt eingestuft. Der Natriumgehalt dieses Arzneimittels sollte insbesondere bei einer Anwendung bei Patienten unter kochsalzreicher Diät berücksichtigt werden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antabusähnliche Reaktionen (Hautrötung, Schwitzen, Kopfschmerzen und Tachykardie) wurden nach Konsum von **Alkohol** bis zu 5 Tage nach der letzten Cefoperazon-Gabe beobachtet. Ähnliche Reaktionen wurden auch bei anderen Cephalosporinen beobachtet. Aus diesem Grund darf während der Cefoperazon-Therapie und bis zu 5 Tage nach Therapieende kein Alkohol zugeführt werden. Bei künstlicher Ernährung mit oralen oder parenteralen Lösungen dürfen nur alkoholfreie Lösungen verwendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Gabe von hochdosiertem **Heparin und oralen Antikoagulanzen** müssen Gerinnungsparameter häufig und regelmäßig überwacht werden. Dies gilt auch bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, welche Thrombozytenfunktionsstörungen auslösen können.

Da es unter gleichzeitiger Verabreichung von **Aminoglykosiden** und Cephalosporinen zu nephrotoxischen Reaktionen gekommen ist, muss bei gleichzeitiger Verabreichung von Cefoperazon und Aminoglykosiden die Nierenfunktion kontrolliert werden. Bei einer Kombinationsbehandlung mit einem Aminoglykosidantibiotikum dürfen die beiden Arzneimittel wegen physikalischer Unverträglichkeit nicht gleichzeitig injiziert werden (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.4 und 6.2).

Obwohl bisher unter Cefoperazon bei gleichzeitiger Gabe von **Furosemid** eine Störung der Nierenfunktion nicht beobachtet wurde, wird aus Vorsichtsgründen darauf hingewiesen, dass es bei gleichzeitiger Gabe von Cephalosporinen und stark wirkenden Saluretika zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kommen kann.

##### Laboruntersuchungen

Ein falsch positiver Glukosenachweis im Harn bei Test nach Benedikt oder Fehling ist möglich.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Reproduktionsstudien an Mäusen, Ratten und Affen mit Anwendung der bis zu 10fachen Humandosis ergaben keinen Hinweis auf eine Fertilitätsstörung oder teratogene Wirkungen. Cefoperazon passiert die Plazentaschranke. Da aber entsprechende kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen fehlen und Tierstudien nicht unbedingt auf den Menschen übertragbar sind, darf Cefoperazon in der Schwangerschaft nur bei lebensbedrohlichen Zuständen eingesetzt werden.

##### Stillzeit

Da Cefoperazon in geringen Konzentrationen in die Muttermilch übertritt, wird eine Anwendung in der Stillzeit nicht empfohlen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cefobid hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100	Selten ≥1/10.000, <1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit  Eosinophilie	Neutropenie <sup>1</sup>  Abnahme von Neutrophilen  Positiver Coombs Test  Thrombozytopenie*		Hypoprotrombinämie	Koagulopathie*
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>2</sup></b>		Überempfindlichkeitsreaktionen			Anaphylaktischer Schock*  Anaphylaktische Reaktion*  Anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Schock)*
<b>Gefäßerkrankungen</b>		(Katheterbedingte) Phlebitis an der Stelle der Infusion		Blutungen*	Schock*
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Diarrhoe	Erbrechen*  Übelkeit		Pseudomembranöse Colitis*
<b>Leber- und Gallenerkrankungen<sup>3</sup></b>		Anstieg von Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase und alkalischer Phosphatase  Gelbsucht*			
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		Pruritus*  Urtikaria  Makulopapulöses Exanthem			Toxische epidermale Nekrolyse*  Stevens-Johnson-Syndrom*  Exfoliative Dermatitis*
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					Anstieg von Blutharnstoffstickstoff und Serumkreatinin (vorübergehend)

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100	Selten ≥1/10.000, <1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Schmerzen an der Injektionsstelle	Arzneimittelfieber Pyrexie		Kopfschmerzen Kältegefühl

<sup>1</sup> In Zusammenhang mit Langzeitbehandlung, reversibel.

<sup>2</sup> Vor allem bei Patienten mit bekannten Allergien, insbesondere Penicillin-Allergie.

<sup>3</sup> Der Schweregrad war meist leicht oder mäßig.

\* Nebenwirkungen, welche nach Vermarktung identifiziert wurden

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Über die akute Toxizität von Cefoperazon beim Menschen liegen nur beschränkte Daten vor. Im Falle einer Überdosierung ist prinzipiell mit einem verstärkten Auftreten jener Effekte zu rechnen, die im Abschnitt 4.8 beschrieben werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass hohe Liquorkonzentrationen von Beta-Laktam-Antibiotika zu neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfällen, führen können. Da Cefoperazon durch Hämodialyse eliminiert wird, könnte im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion eine Hämodialyse die Elimination beschleunigen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe : Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere Beta-Lactamantibiotika, Cephalosporine der 3. Generation; ATC-Code J01DD12

#### Wirkmechanismus

Cefoperazon ist ein halbsynthetisches Breitspektrum-Cephalosporin, das bakterizid wirkt, indem es die Biosynthese der Bakterienzellwand hemmt. Wie alle Cephalosporine blockiert Cefoperazon selektiv die Peptidoglycansynthese durch Bindung an Zellrezeptoren (Penicillin-Bindungsproteine) und Hemmung der Transpeptidasereaktion.

Cefoperazon ist *in vitro* wirksam gegen eine Vielzahl von klinisch signifikanten Organismen und resistent gegen eine Degradierung durch viele Betalaktamasen.

Cefoperazon wirkt *in vitro* rasch und konzentrationsabhängig gegen empfindliche grampositive und gramnegative Organismen. In Infektionstiermodellen waren die pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Verhältnisse AUC/MHK und  $C_{max}/MHK$  maßgeblich für die Wirksamkeit.

### Resistenzmechanismus

Die bakterielle Resistenz gegen Cefoperazon kann auf einen oder mehrere der folgenden Mechanismen zurückzuführen sein:

- Hydrolyse durch Betalaktamasen. Cefoperazon kann durch bestimmte Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL)) und durch chromosomal kodierte Enzyme (AmpC), deren Bildung in bestimmten aeroben gramnegativen Bakterienspezies entweder induziert wird oder konstitutiv dauerhaft vorhanden ist, wirksam hydrolysiert werden.
- Verminderte Affinität der Penicillin-Bindungsproteine zu Cefoperazon, z.B. PBP2A bei Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*.
- Undurchlässigkeit der äußeren Membran, die den Zugang von Cefoperazon zu Penicillin-Bindungsproteinen in gramnegativen Organismen einschränkt.
- Efflux-Pumpen für den Wirkstoff.

### Grenzwerte (Breakpoints)

Gemäß den CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) werden für Cefoperazon die folgenden Grenzwerte festgelegt:

- Enterobacteriaceae: empfindlich  $\leq 16$  mg/l und resistent  $\geq 64$  mg/l
- Staphylococcus: empfindlich  $\leq 16$  mg/l und resistent  $\geq 64$  mg/l
- Pseudomonas aeruginosa: empfindlich  $\leq 16$  mg/l und resistent  $\geq 64$  mg/l

### Empfindlichkeit

Die Häufigkeit einer Resistenz kann für bestimmte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Gegebenenfalls muss ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn eine lokale Resistenz so häufig auftritt, dass die Sinnhaftigkeit einer Anwendung von Cefoperazon bei einigen Arten von Infektionen zumindest fraglich erscheint.

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe grampositive Bakterien</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Methicillin-empfindlich)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (vorher <i>Diplococcus pneumoniae</i> )
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Betahämolysierende Streptokokken der Gruppe A)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Betahämolysierende Streptokokken der Gruppe B)
Betahämolysierende Streptokokken
<b>Aerobe gramnegative Bakterien</b>
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Haemophilus influenzae</i> ( $\beta$ -Laktamase positive und negative Stämme)
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i> (vorher <i>Proteus morganii</i> )
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia rettgeri</i> (vorher <i>Proteus rettgeri</i> )
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.



<i>Serratia</i> spp. (einschließlich <i>S. marcescens</i> )
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<b>Anaerobe grampositive Bakterien</b>
<i>Clostridium</i> spp. (mit Ausnahme von <i>Clostridium difficile</i> )
<i>Eubacterium</i> spp.
<i>Lactobacillus</i> spp.
<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Anaerobe gramnegative Bakterien</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen könnten</b>
<b>Aerobe grampositive Bakterien</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-resistent)
<b>Aerobe gramnegative Bakterien</b>
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Proteus penneri</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Proteus</i> spp.
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe grampositive Bakterien</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Koagulasenegative Staphylokokken (Methicillin-resistent)
<b>Aerobe gramnegative Bakterien</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Verteilung

Sowohl nach i.v.- wie nach i.m.-Gabe steigen die Plasmakonzentrationen dosisproportional an; bei i.m.-Verabreichung werden maximale Plasmaspiegel nach 1 - 2 Stunden erreicht. Cefoperazon wird zu 90% an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen beträgt 0,15 l/kg Körpergewicht. Therapeutisch wirksame Konzentrationen werden z.B. in der Cerebrospinalflüssigkeit (insbesondere bei entzündeten Meningen), in der Peritonealflüssigkeit, in Sputum, Galle, Urin, Tonsillen, Sinusschleimhäuten, Herzmuskel, Lunge, Gallenblasenwand, Niere, Prostata, Hoden, Uterus, Eileitern und Knochen erreicht. Cefoperazon passiert die Plazentaschranke, wobei im Nabelschnurblut und in der Amnionflüssigkeit therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht werden.

### Biotransformation und Elimination

Unabhängig von der Art der Verabreichung beträgt die mittlere Plasmahalbwertszeit etwa 2 Stunden. Cefoperazon wird vorwiegend über die Galle (Spitzenkonzentrationen werden 1 - 3 Stunden nach der Verabreichung erreicht) und bei normaler Nierenfunktion zu 20 - 30% mit dem Harn ausgeschieden; Cefoperazon wird kaum metabolisiert (unter 1%).

Aufgrund der bevorzugten Ausscheidung über die Galle wird die Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz nicht nennenswert beeinflusst.

Hingegen kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und/oder Gallenwegsobstruktion die Serumhalbwertszeit verlängert und die relative Ausscheidung über den Harn erhöht sein.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Cefoperazon zeigte bei allen getesteten Dosen unerwünschte Wirkungen auf die Hoden von nicht ausgewachsenen Ratten. Die subkutane Verabreichung von 1000 mg/kg täglich (etwa die 16-fache durchschnittliche Humandosis für Erwachsene) führte zur Abnahme des Hodengewichtes, Hemmung der Spermatogenese, Reduktion der Keimzellenpopulation und Vakuolisierung des Zytoplasma der Sertoli-Zellen. Der Schweregrad der Läsionen war im Dosisbereich zwischen 100 und 1000 mg/kg/Tag dosisabhängig; bei der niedrigen Dosierung kam es zu einer geringfügigen Abnahme der Spermatozyten. Dieser Effekt konnte bei erwachsenen Ratten nicht beobachtet werden. Die Läsionen waren mit Ausnahme jener, die im höchsten Dosisbereich auftraten, histologisch reversibel. Die nachfolgende Entwicklung der reproduktiven Funktion der Ratten wurde in diesen Studien jedoch nicht beurteilt. Ob diese Ergebnisse für den Menschen relevant sind, ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Lösungen, **nicht** mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Cefoperazon ist inkompatibel mit Aminoglykosiden; diese Arzneimittel dürfen daher nicht gleichzeitig und nur aus getrennten Geräten an getrennten Stellen injiziert werden. Es sollen möglichst frisch zubereitete Lösungen verwendet werden. (Siehe auch Abschnitt 4.2).

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Pulver: 2 Jahre

Die zubereitete Lösung ist bei 5° C bis 25° C 24 Stunden chemisch-physikalisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Lösung sofort verwendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Cefobid ist als Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung in Durchstechflaschen aus Weißglas (Typ III) mit latexfreiem Gummistopfen (Bromobutyl) erhältlich.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

Bündelpackung mit 5 Durchstechflaschen.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur zur einmaligen Entnahme. Nur frisch zubereitete und klare Lösungen verwenden.

Für die Zubereitung können folgende Lösungen verwendet werden:

Wasser für Injektionszwecke

5% Glukoselösung mit oder ohne Zusatz von Ringer-Laktat, oder mit 0,9% oder 0,2% Natriumchlorid

10% Glukoselösung

Ringer-Laktat

0,9% Natriumchloridlösung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 17173

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. August 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. September 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten