

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сулцеф 1 g/1 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор
Sulcef 1 g/1 g powder for solution for injection / infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сулцеф е комбинация от цефоперазон натрий (*cefoperazone sodium*) и сулбактам натрий (*sulbactam sodium*) в съотношение 1:1.

Цефоперазон натрий съдържа 34 mg натрий (1.5 mEq) за грам, а сулбактам натрий съдържа 92 mg натрий (4 mEq) за грам. Продуктът съдържа общо 126 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен / инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Монотерапия

Сулцеф е показан за лечение на следните инфекции, когато са причинени от чувствителни микроорганизми:

- Инфекции на дихателните пътища (горни и долни)
- Инфекции на пикочните пътища (горни и долни)
- Перитонит, холецистит, холангит и други интраабдоминални инфекции
- Септицемия
- Менингит
- Кожни инфекции и инфекции на меките тъкани
- Костни и ставни инфекции
- Тазова-възпалителна болест, ендометрит, гонорея и други инфекции на половата система.

Комбинирана терапия

Поради широкия спектър на активност на Сулцеф, повечето инфекции могат да бъдат лекувани адекватно с монотерапия с този антибиотик. Въпреки това Сулцеф може да бъде прилаган едновременно с други антибиотици, ако такива комбинации са показани. Ако се прилага заедно с аминогликозид (вижте точка 6.2 Несъвместимости, *Аминогликозиди*), по време на лечението трябва да се проследява бъбречната функция (вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение, *Приложение при бъбречна недостатъчност*).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Приложение при възрастни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050223
Разрешение №	BG/MA7M6-51189
Одобрение №	28-07-2020



Препоръчителните дневни дози за Сулцеф при възрастни са както следва:

Съотношение	SBT/CPZ (g)	Активност на сулбактам (g)	Активност на цефоперазон (g)
1:1	2,0 – 4,0	1,0 – 2,0	1,0 – 2,0

Дозите трябва да се прилагат на всеки 12 часа, разделени поравно.

При тежки или рефрактерни на лечение инфекции дневната доза на Сулцеф може да бъде увеличена до 8 g (активност на цефоперазон 4 g). Пациентите може да имат нужда от допълнително приложение на цефоперазон отделно. Дозите трябва да се прилагат на всеки 12 часа, разделени поравно.

Препоръчителната максимална дневна доза на сулбактам е 4 g.

Приложение при чернодробна недостатъчност

Вижте точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Приложение при бъбречна недостатъчност

При пациенти със значително намалена бъбречна функция (креатининов клирънс <30 ml/min) е необходима промяна на дозовия режим, за да се компенсира намаления клирънс на сулбактам. При пациенти с креатининов клирънс между 15 и 30 ml/min, трябва да се прилага максимално 1 g сулбактам на всеки 12 часа (максимална дневна доза 2 g сулбактам), докато при пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min трябва да се прилага максимално 500 mg на всеки 12 часа (максимална дневна доза 1 g сулбактам). При тежки инфекции може да се наложи допълнително приложение на цефоперазон.

Фармакокинетичният профил на сулбактам значително се променя при хемодиализа. Серумният полуживот на цефоперазон е слабо намален по време на хемодиализа. По тази причина приложението на лекарствения продукт трябва да се насрочи за времето след провеждане на диализата.

Приложение при хора в старческа възраст

Вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства

Педиатрична популация

Препоръчителните дневни дози на Сулцеф при деца са както следва:

Съотношение	SBT/CPZ (mg/kg/ден)	Активност на сулбактам (mg/kg/ден)	Активност на цефоперазон (mg/kg/ден)
1:1	40 - 80	20 – 40	20 – 40

Дозите трябва да се прилагат на всеки 6 до 12 часа, разделени поравно.

При тежки или рефрактерни на лечение инфекции тези дози може да се увеличат до 160 mg/kg/ден (активност на цефоперазон 80 mg/kg/ден). Дозата трябва да се прилага разделена на две до четири равни части (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Приложение при кърмачета и 5.3 Предклинични данни за безопасност, Приложение при деца).

Приложение при новородени



При новородени до едноседмична възраст продуктът трябва да се прилага на всеки 12 часа. Максималната дневна доза на сулбактам при деца не трябва да надвишава 80 mg/kg/ден (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, *Приложение при кърмачета*).

Начин на приложение

Интравенозно приложение

За интермитентна венозна инфузия всеки флакон Сулцеф трябва да се разтвори със съответно количество (вижте точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа, *Приготвяне*) 5% воден разтвор на глюкоза, 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид или стерилна вода за инжекции и след това да се разреди до 20 ml със същия разтвор, след което се прилага за 15 до 60 минути.

Разтворът Рингер лактат е подходящо средство за интравенозна инфузия, но не и за първоначално разтваряне (вижте точка 6.2 Несъвместимости, *Разтвор Рингер лактат* и точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа, *Разтвор Рингер лактат*).

За интравенозно инжектиране всеки флакон трябва да се разтвори както е описано по-горе и да се приложи за минимум 3 минути.

Интрамускулно приложение

Лидокаин хидрохлорид 2% е подходящо средство за интрамускулно приложение, но не и за първоначално разтваряне (вижте точка 6.2 Несъвместимости, *Лидокаин* и точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа, *Лидокаин*).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, или към пеницилини, или към друг антибиотик от групата на цефалоспорините.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

При пациенти, на които е приложено лечение с бета-лактамни антибиотици, включително Сулцеф, или цефалоспорини са съобщавани сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични реакции). Възникването на тези реакции е по-вероятно при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към множество алергени. Ако настъпи реакция на свръхчувствителност, лекарственият продукт трябва да се спре и да се проведе съответното лечение.

Тежките анафилактични реакции изискват незабавно спешно приложение на адреналин. Ако са показани, е необходимо да се приложи кислородотерапия, кортикостероиди интравенозно и поддържане на проходими дихателни пътища, включително интубиране (вижте точка 4.8).

Съобщавани са тежки и понякога фатални кожни реакции при пациенти, подложени на лечение със цефоперазон/сулбактам, като токсична епидермална некролиза (TEN), Синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) и ексфолиативен дерматит. При поява на тежка кожна реакция приложението на цефоперазон/сулбактам трябва да се преустанови и да се назначи съответна терапия (вижте точка 4.8).



Приложение при чернодробна недостатъчност

Цефоперазон се екскретира основно чрез жлъчката. При пациенти с чернодробно заболяване и/или жлъчна обструкция, серумният полуживот на активното вещество обикновено се удължава, а неговата екскреция в урината се увеличава. Дори при тежка чернодробна недостатъчност цефоперазон достига терапевтични концентрации в жлъчката и се наблюдава само 2-4кратно удължаване на полуживота.

Промяна на дозата се налага в случай на тежка жлъчна обструкция, тежко чернодробно заболяване или в случай на бъбречно увреждане, съпътстващо някое от тези състояния.

При пациенти с чернодробна недостатъчност и съпътстващо бъбречно увреждане трябва да бъдат проследявани серумните концентрации на цефоперазон и ако е необходимо, дозите трябва да се адаптират. В случай, че не се прави внимателно проследяване на серумните концентрации, дозата на цефоперазон не трябва да надвишава 2 g/ден.

Общи положения

Получени са съобщения за случаи на сериозни кръвоизливи, включително летални, при употребата на цефоперазон/сулбактам. Пациенти в риск са такива с непълноценно хранене, с малабсорбционни синдроми (напр. кистична фиброза) и пациенти на продължително интравенозно хранене. Тези пациенти трябва да се наблюдават за признаци на кървене, тромбоцитопения и хипопротромбинемия. Цефоперазон/сулбактам трябва да се спре, ако се наблюдава персистиращ кръвоизлив, за който не може да се намери друго обяснение.

Както и при други антибиотици, при продължително лечение със Сулцеф може да възникне свръхрастеж на резистентни микроорганизми. Пациентите да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението. Препоръчително е подобно на всички мощни, системно действащи антибиотици при продължително лечение пациентите периодично да се проследяват за органични и системни нарушения като това включва бъбречната, чернодробната и хемопоетичната системи. Това е особено важно за новородени, особено недоносените и при кърмачета.

Clostridium difficile свързана диария (CDAD) е съобщавана при приложение на почти всички антибактериални средства, включително цефоперазон/сулбактам, като тежестта може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства променя нормалната флора на дебелото черво, което води до свръхрастеж на *C. difficile*.

C. difficile произвежда токсини А и В, които допринасят за развитието на CDAD. Хипотоксин, произвеждан от щамовете на *C. difficile*, причинява повишена заболеваемост и смъртност, като тези инфекции могат да бъдат рефрактерни на антимикробното лечение и може да изискват колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след антибиотична употреба. Необходима е щателна анамнеза, тъй като е съобщавано за поява на CDAD над два месеца след приложението на антибактериални средства.

Приложение при кърмачета

Цефоперазон/сулбактам е използван успешно при кърмачета. Не е проучено подробно приложението при недоносени деца или новородени. Затова преди да се назначи лечение при недоносени деца и новородени трябва да преценят потенциалните ползи и възможните рискове (вижте точка 5.3 Предклинични данни за безопасност, *Приложение при деца*).

Цефоперазон не измества билирубина от местата му на свързване с плазмените протеини.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Алкохол

При прием на алкохол по време на лечението с цефоперазон и до петия ден след прекъсване на лечението е наблюдавана реакция, характеризираща се със зачервяване, изпотяване, главоболие и тахикардия. Подобна реакция се съобщава и при приложението на други цефалоспоринови и пациентите трябва да бъдат предупредени да не употребяват алкохолни напитки по време на лечението със цефоперазон/сулбактам. При пациенти, при които се изисква изкуствено перорално или парентерално хранене, трябва да се избягват разтвори, съдържащи етанол.

Взаимодействия с лабораторни тестове

При използване на тестовете на Бенедикт или Фелинг могат да възникнат фалшиво положителни реакции за глюкоза в урината.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проведени са репродуктивни проучвания при плъхове с дози до 10 пъти по-високи от дозата при хора и не са получени данни за увреждане на фертилитета или за тератогенно действие. Сулбактам и цефоперазон преминават плацентарната бариера. Въпреки това, липсват адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като репродуктивните проучвания при животни не винаги са показателни за отговора при хора, този лекарствен продукт трябва да се използва по време на бременност само при доказана необходимост.

Кърмене

Само малки количества сулбактам и цефоперазон се екскретират в кърмата при хора. Въпреки че двете вещества слабо преминават в млякото при жени, които кърмят, Сулцеф трябва да се прилага с внимание при жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит показва, че не е вероятно Сулцеф да увреди способността на пациента да шофира или да използва машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Сулцеф обикновено се понася добре. Повечето от нежеланите лекарствени реакции са леки до умерени по тежест и отзвучават в хода на лечението. Следните нежелани реакции са наблюдавани при клиничните проучвания (сравнителни и несравнителни проучвания) и постмаркетинговия период.

В таблицата по-долу са изброени всички нежелани лекарствени реакции по MedDRA системно-органен клас. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхното клинично значение.

Системо-органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
----------------------	----------------------------	--------------------------------------	--	---



Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения§ Неутропения§ Позитивен директен тест на Кумбс§ Понижен хемоглобин§ Понижен хематокрит§ Тромбоцитопения§	Коагулопатия* Еозинофилия§		Хипопротромбинемия*
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок*†, Анафилактична реакция*†, Анафилктоидна реакция†, включително шок*, Свръхчувствителност*†
Нарушения на нервната система			Главоболие	
Съдови нарушения				Васкулит* Хипотония* Кръвоизлив (включително летален)
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене Повръщане		Псевдомембранозен колит*
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза§ Повишена аспартат аминотрансфераза§ Повишена алкална фосфатаза в кръвта§	Повишен билирубин в кръвта§		Жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Сърбеж Уртикария	Токсична епидермална некролиза*†, Синдром на Стивънс-Джонсън*†, Ексфолиативен дерматит*†, Макулопапулозен обрив*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия*
Общи нарушения			Флебит на мястото на	



ефекти на мястото на приложение	на			инфузия Болка на мястото на инжектиране Пирексия Студени тръпки	
---------------------------------	----	--	--	--	--

* Нежелани лекарствени реакции, установени при постмаркетинговата употреба.

§ При изчислението на честотите на нежеланите лекарствени реакции за отклонения в лабораторните показатели са включени всички налични лабораторни стойности, включително тези на лицата с първоначални отклонения. Този консервативен подход е предприет поради това, че първичните данни не позволяват да се направи разлика между групите от лица с първоначални отклонения, които имат значими лабораторни изменения по време на лечението, спрямо лицата с първоначални отклонения, които нямат значими лабораторни изменения по време на лечението.

За левкоцитите, неутрофилите, тромбоцитите, хемоглобина и хематокрита са съобщени изменения само в проучвания. Завишените и понижени стойности не са разграничени.

† Има съобщения за фатални случаи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква за съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Налична е ограничена информация относно острата токсичност на цефоперазон натрий и сулбактам натрий при хора. Предозирането с лекарствения продукт се очаква да доведе до реакции, които по принцип са по-силно изразена форма на съобщаваните нежелани лекарствени реакции. Трябва да се отбележи, че високите концентрации в цереброспиналната течност на бета-лактамни антибиотици може да провокират неврологични ефекти, включително гърчове. Тъй като цефоперазон и сулбактам се премахват от кръвообращението чрез диализа, тези процедури могат да подпомогнат елиминирането на лекарството от организма, ако настъпи предозиране при пациенти с увредена бъбречна функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: трета генерация цефалоспорици, цефоперазон в комбинация
АТС код: J01DD62



Механизъм на действие

Антибактериалният компонент на Сулцеф е цефоперазон, трето поколение цефалоспорин, който действа на чувствителни към него активно размножаващи се микроорганизми като потиска биосинтезата на мукопептид в клетъчната стена. Сулбактам не притежава полезна антибактериална активност, освен срещу *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*. Освен това, биохимични проучвания с безклетъчни бактериални системи показват, че той е необратим инхибитор на повечето важни бета-лактамази, продуцирани от резистентни на бета-лактамни антибиотици микроорганизми.

Клинична ефикасност и безопасност

Потенциалът на сулбактам да предотвратява разграждането на пеницилини и цефалоспорини от резистентните микроорганизми е доказана в проучвания с използване на цели бактериални клетки от резистентни щамове, при които сулбактам показва изразена синергичност с пеницилини и цефалоспорини. Тъй като сулбактам също се свързва с някои от пеницилин-свързващите протеини, чувствителни щамове често също се оказват по-силно чувствителни на цефоперазон/сулбактам отколкото само на цефоперазон.

Комбинацията сулбактам и цефоперазон е активна срещу всички микроорганизми с чувствителност към цефоперазон. В допълнение тя показва синергична активност (до четирикратно намаление на минималните потискащи концентрации на комбинацията в сравнение с тези на всеки един от компонентите ѝ) при редица микроорганизми, като тя е най-изразена при:

Haemophilus influenza
Bacteroides spp.
Staphylococcus spp.
Acinetobacter calcoaticus
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Proteus mirabilis
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Citrobacter diversus

Комбинацията цефоперазон/сулбактам е активна *in vitro* срещу множество клинично значими микроорганизми.

Грам-положителни микроорганизми:

Staphylococcus aureus, пеницилаза- и непеницилаза-продуциращи щамове
Staphylococcus epidermis
Streptococcus pneumoniae (преди *Diplococcus pneumoniae*)
Streptococcus pyogenes (Група А бета-хемолитични стрептококи)
Streptococcus agalactiae (Група В бета-хемолитични стрептококи)
Повечето други щамове бета-хемолитични стрептококи
Много щамове на *Streptococcus faecalis* (ентерококи)

Грам-отрицателни микроорганизми:

Escherichia coli
Klebsiella spp.
Enterobacter pp.



Citrobacter spp.
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Morganella morganii (преди *Proteus morganii*)
Providencia rettgeri (преди *Proteus rettgeri*)
Providencia spp.
Serratia spp. (включително *S. marcescens*)
Salmonella и *Shigella* spp.
Pseudomonas aeruginosa и някои други *Pseudomonas* spp.
Acinetobacter calcoaceticus
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Bordetella pertussis
Yersinia enterocolitica.

Анаеробни микроорганизми:

Грам-отрицателни бацили (включително *Bacteroides fragilis*, други *Bacteroides* spp. и *Fusobacterium* spp.)

Грам-положителни и Грам-отрицателни коки (включително *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Veillonella* spp.)

Грам-положителни бацили (включително *Clostridium*, *Eubacterium* и *Lactobacillus* species)

По-долу са показани установените граници на чувствителност на цефоперазон/сулбактам:

Минимална потискаща концентрация (MIC)

(микрограма/ml – представени като концентрация на цефоперазон)

чувствителни	≤ 16
средно чувствителни	17 - 63
резистентни	≥ 64

Диаметър на зоната на чувствителност около диска
в mm (Kirby - Bauer)

чувствителни	≥ 21
средно чувствителни	16 - 20
резистентни	≤ 15

За определяне на MIC може да бъдат използвани серийни разреждания на цефоперазон/сулбактам в съотношение 1:1 чрез посявка в бульон или в агар. Препоръчва се да се използва методика за антибактериална чувствителност с дискове, съдържащи 30 микрограма сулбактам и 75 микрограма цефоперазон в диск. Лабораторен резултат „чувствителен“ показва, че причинителят на инфекцията би се повлиял от лечение със цефоперазон/сулбактам, а лабораторен резултат „резистентен“ показва, че причинителят не би се повлиял. Лабораторен резултат „средно чувствителен“ предполага, че причинителят би бил чувствителен на цефоперазон/сулбактам, ако се използва по-висока доза от обичайната или в случай че инфекцията е ограничена в тъкани или течности, където се достигат високи антибиотични концентрации.



Препоръчват се следните граници за качествен контрол на дисковете за антибактериална чувствителност с 30 микрограма/75 микрограма сулбактам/цефоперазон:

Контролен щам	Размер на зоната, mm
<i>Acinetobacter</i> spp. ATCC 43498	26-32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	22-28
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	27-33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	23-30

5.2. Фармакокинетични свойства

Общи фармакокинетични характеристики

Средният пик на концентрациите на сулбактам и цефоперазон след приложение на 2 g цефоперазон/сулбактам (1 g сулбактам и 1 g цефоперазон) интравенозно за 5 минути са съответно 130,2 и 236,8 микрограма/ml. Това отразява по-големия обем на разпределение на сулбактам ($V_d=18,0 - 27,6$ l) в сравнение с този на цефоперазон ($V_d=10,2 - 11,3$ l).

След интрамускулно приложение на 1,5 g цефоперазон/сулбактам (0,5 g сулбактам, 1 g цефоперазон), пиковите серумни концентрации на сулбактам и цефоперазон се достигат след 15 минути до 2 часа след приложение. Средните стойности за максималните серумни концентрации на сулбактам и цефоперазон са съответно 19,0 и 64,2 микрограма/ml.

Установено е, че серумните концентрации на сулбактам и цефоперазон са пропорционални на приложената доза. Тези стойности са съпоставими с публикуваните преди това стойности за всяко едно от активните вещества, когато са въведени самостоятелно. Няма доказателства за фармакокинетично лекарствено взаимодействие между сулбактам и цефоперазон, когато се прилагат заедно под формата на цефоперазон/сулбактам.

След многократно приложение на цефоперазон/ сулбактам не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на някое от активните вещества, нито натрупване при прилагането им на всеки 8 до 12 часа.

Разпределение

И сулбактам, и цефоперазон се разпределят добре в множество тъкани и течности, включително жлъчка, жлъчен мехур, кожа, апендикс, фалопиеви тръби, яйчници, матка и други.

Елиминиране

Приблизително 84% от дозата сулбактам и 25% от дозата на цефоперазон, приложени като цефоперазон/сулбактам, се екскретират през бъбреците. По-голямата част от оставащата доза цефоперазон се екскретира в жлъчката. След приложение на цефоперазон/сулбактам средният полуживот на сулбактам е около 1 час, докато този на цефоперазон е около 1,7 часа. Тези стойности са съпоставими с публикуваните преди това стойности за всяко от веществата, когато са въведени самостоятелно.

Приложение при чернодробна недостатъчност



Вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Приложение при бъбречна недостатъчност

При пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност, на които е приложен цефоперазон/сулбактам, общият телесен клирънс на сулбактам от организма е тясно свързан с измерения креатининов клирънс. Пациентите с нефункциониращи бъбреци показват значимо по-дълъг полуживот на сулбактам (средно 6,9 и 9,7 в отделните проучвания). Хемодиализата значимо повлиява полуживота, общия телесен клирънс и обема на разпределение на сулбактам. Не са наблюдавани значими разлики във фармакокинетиката на цефоперазон при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Приложение при пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на цефоперазон/ сулбактам е проучвана при пациенти в старческа възраст с бъбречна недостатъчност и увредена чернодробна функция. Както сулбактам, така и цефоперазон показват по-дълъг полуживот, по-нисък клирънс и по-големи обеми на разпределение, в сравнение с данните при здрави доброволци. Фармакокинетиката на сулбактам корелира добре със степента на нарушение на бъбречната функция, докато за цефоперазон е налична корелация със степента на нарушение на чернодробната функция.

Приложение при деца

Проучванията при деца не показват значими промени във фармакокинетиката на отделните компоненти на цефоперазон и сулбактам, в сравнение със стойностите при възрастни. Средният полуживот при децата е в границите между 0,91 и 1,42 часа за сулбактам и между 1,44 и 1,88 часа за цефоперазон.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Приложение при деца

Цефоперазон, използван при плъхове преди пубертета, предизвиква нежелани реакции при всички изпитвани дози. Подкожното приложение на 1 000 mg/kg дневно (приблизително 16 пъти средната доза при възрастни хора) води до намаление на тестикуларната маса, потискане на сперматогенезата, намаляване на популацията герминативни клетки и вакуолизация на цитоплазмата на Сертолиевите клетки. Тежестта на лезиите е дозозависима в границите на интервала от 100 до 1 000 mg/kg дневно; най-ниската доза предизвиква слабо намаление на сперматоцитите. Този ефект не е наблюдаван при възрастни плъхове. Хистологично лезиите са обратими във всички, с изключение на тези, наблюдавани при най-високите дози. Въпреки това, тези проучвания не оценяват последващото развитие на репродуктивната функция при плъхове. Не е установена връзката на тези находки по отношение на хората.

При прилагането на цефоперазон/сулбактам 1:1 подкожно на новородени плъхове в продължение на 1 месец са установени намаление на тестикуларната маса и недоразвитост на тубулите при групите, на които са прилагани 300 + 300 mg/kg/дневно. Тъй като има големи междуиндивидуални различия в степента на тестикуларната зрялост при малките плъхчета и поради недоразвитостта на тестисите, установена при контролите, всяка връзка с проучваното лекарство е непотвърдена. Подобни находки не са установени при кучета в кърмаческа възраст при дози, надвишаващи 10 пъти средната доза при възрастни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества



Няма.

6.2. Несъвместимости

Аминогликозиди

Не трябва да се смесват разтвор на цефоперазон/сулбактам и аминогликозиди поради физична несъвместимост. Ако се планира комбинирано лечение със цефоперазон/сулбактам и аминогликозиди (вижте точка 4.1 Терапевтични показания, *Комбинирана терапия*), тя може да се осъществи чрез последователна интермитентна венозна инфузия, при положение, че се използва отделен вторичен интравенозен катетър, а първоначалният интравенозен катетър се промива добре между дозите с подходящ разтворител. Също така се препоръчва дозите цефоперазон/сулбактам да се прилагат през деняпо време, възможно най-отдалечено от времето на приложение на аминогликозида.

Разтвор Рингер лактат

Началното разтваряне с разтвор на Рингер лактат трябва да се избягва, тъй като смесването е с доказана несъвместимост. Въпреки това, ако се направи разреждане на две стъпки, с първоначално разтваряне с вода за инжекции и последващо разреждане с разтвор Рингер лактат се получава съвместимо смесване (вижте точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа, *Разтвор Рингер лактат*)

Лидокаин

Трябва да се избягва начално разтваряне с 2%-ен разтвор на лидокаинов хидрохлорид, тъй като смесването е с доказана несъвместимост. Въпреки това, ако се направи разреждане на две стъпки, с първоначално разтваряне с вода за инжекции и последващо разреждане с 2%-ен разтвор на лидокаин хидрохлорид се получава съвместимо смесване (вижте точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа, *Лидокаин*).

6.3. Срок на годност

2 години

Физична и химична стабилност след приготвяне на разтвора се наблюдава в продължение на 2 часа при 25°C, когато за разтваряне и разреждане се използват:

- Вода за инжекции
- 0,9% натриев хлорид
- 5% декстроза

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разтваряне и разреждане изключва риска от микробиална контаминация, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако разтворът не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка.

6.5. Вид и съдържание на опаковката



Прозрачни боросиликатни флакони от стъкло тип I с номинален капацитет от 20 ml, които се затварят с 20 mm бромобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка. Всеки флакон съдържа 2 g смес на цефоперазон/сулбактам.
Налични са картонени кутии с 1, 10, 25, 50 или 100 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

Сулцеф (цефоперазон/ сулбактам) е наличен във флакони от 2.0 g.

Обща доза (g)	Еквивалента доза сулбактам + цефоперазон (g)	Обем на разтворителя	Максимална крайна концентрация (mg/ml)
2,0	1,0 + 1,0	6,7	125 + 125

Цефоперазон/сулбактам е доказано съвместим с вода за инжекции, 5% глюкоза, обикновен физиологичен разтвор, 5% глюкоза в 0,225%-ен натриев хлорид и 5% глюкоза в нормален физиологичен разтвор при концентрации 10 mg цефоперазон и 5 mg сулбактам на милилитър и до до 250 mg цефоперазон и 125 mg сулбактам на милилитър.

Разтвор Рингер лактат

За разтваряне трябва да се използва стерилна вода за инжекции (вижте точка 6.2 Несъвместимости, *Разтвор Рингер лактат*). Препоръчва се разреждане на две стъпки, с първоначално разтваряне със стерилна вода за инжекции (както е показано в таблицата по-горе) и последващо разреждане с разтвор Рингер лактат до концентрация на сулбактам от 5 mg/ml (използвайте 2 ml начално разтваряне в 50 ml или 4 ml начално разтваряне в 100 ml разтвор Рингер лактат).

Лидокаин

За разтваряне трябва да се използва стерилна вода за инжекции (вижте точка 6.2 Несъвместимости, *Лидокаин*). За концентрация на цефоперазон 250 mg/ml или по-голяма се препоръчва разреждане на две стъпки, с първоначално разтваряне със стерилна вода за инжекции и последващо разреждане с 2% лидокаин, за да се получат разтвори, съдържащи до 250 mg цефоперазон и 125 mg сулбактам на милилитър в приблизително 0,5% разтвор на лидокаинов хидрохлорид.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20150223

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешение: 10 юли 2015 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2019

