

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сулперазон 1 g/1 g прах за инжекционен разтвор
Sulperazon 1 g/1 g powder for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20030777
Разрешение №	68763 09-04-2025
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сулперазон е комбинация от сулбактам натрий (sulbactam sodium) и цефоперазон натрий (cefoperazone sodium) под формата на сух прах за приготвяне на инжекционен разтвор в съотношение 1:1 сулбактам/цефоперазон (SBT/CPZ).

Сулбактам натрий е производно на основното пеницилиново ядро. Той е необратим бета-лактамазен инхибитор само за парентерално приложение. По химична природа е натриев пеницилинат сулфон. Сулбактам е светлосив, кристален прах с висока разтворимост във вода. Молекулното му тегло е 255,22.

Цефоперазон натрий е полусинтетичен широкоспектърен цефалоспоринов антибиотик само за парентерално приложение. Цефоперазон е бял кристален прах, който е лесно разтворим във вода. Молекулното му тегло е 667,65.

Флаконите съдържат еквивалентни количества сулбактам и цефоперазон 1 g + 1 g.

Помощни вещества с известно действие

Сулперазон 1 g/1 g прах за инжекционен разтвор съдържа 134,2 mg натрий във всеки флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапия

Сулперазон 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
- тазово-възпалителна болест, ендометрит, гонорея и други инфекции на половата система.

Комбинирана терапия

Поради широкия спектър на активност на Сулперазон повечето инфекции могат да бъдат лекувани адекватно с монотерапия с този антибиотик. Въпреки това обаче, Сулперазон може да бъде прилаган



едновременно с други антибиотици, ако такива комбинации са показани. Ако се прилага заедно с аминогликозид (вж. точка 6.2. Несъвместимости *Аминогликозиди*), бъбречната функция трябва да се проследява по време на лечението (вижте точка 4.2. Дозировка и начин на приложение *Бъбречна дисфункция*).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Препоръчителните дневни дози за Сулперазон при възрастни са, както следва:

Съотношение	SBT/CPZ (g)	Сулбактам активност (g)	Цефоперазон активност (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 Сулперазон 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.

Чернодробна дисфункция

Вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Бъбречна дисфункция

При пациенти със значително намалена бъбречна функция (креатининов клирънс <30 ml/min) е необходимо адаптиране на дозовия режим на Сулперазон, за да се компенсира намаленият клирънс на сулбактам. Пациентите с креатининов клирънс между 15 и 30 ml/min трябва да получават максимално 1 g сулбактам, прилаган на всеки 12 часа (максимална дневна доза 2 g сулбактам), докато пациентите с креатининов клирънс под 15 ml/min трябва да получават максимум 500 mg сулбактам 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 диализа.

Старческа възраст

Вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

Педиатрична популация

Препоръчителните дневни дози Сулперазон при деца са, както следва:

Съотношение	SBT/CPZ (mg/kg/ден)	Сулбактам активност (mg/kg/ден)	Цефоперазон активност (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 могат да бъдат увеличени до 160 mg/kg/ден (активност на цефоперазон 80 mg/kg/ден). Дозите трябва да се прилагат, разделени на



2 до 4 равни части (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба - *Педиатрична популация* и точка 5.3 Предклинични данни за безопасност - *Деца*).

Новородени

При новородени до едноседмична възраст лекарството трябва да се дава на всеки 12 часа. Максималната дневна доза на сулбактам при деца не трябва да надвишава 80 mg/kg/ден (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба - *Педиатрична популация*).

Интравенозно приложение

За интермитентна венозна инфузия всеки флакон Сулперазон трябва да се разтвори със съответното количество (вж. 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 разрежи до 20 ml със същия разтвор, след което да се приложи в продължение на 15 до 60 минути.

Разтворът Рингер лактат е подходящо средство за интравенозна инфузия, но не и за първоначално разтваряне (вж. 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

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

4.3 Противопоказания

Сулперазон е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към някоя от съставките на този продукт или към други лекарства от същия клас, или при пациенти с доказана тежка свръхчувствителност към бета-лактами (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Съобщавани са сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични реакции) при пациенти, които са на терапия с бета-лактам или цефалоспорин, включително сулбактам/цефоперазон. Възникването на тези реакции е по-вероятно при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към множество алергени.

Преди започване на лечение със сулбактам/цефоперазон трябва да се извърши внимателна проверка, за да се установи дали пациентът е имал предишни реакции на свръхчувствителност към цефалоспоринови, пеницилинови или други лекарства (вж. точка 4.3). Антибиотиците трябва да се прилагат с повишено внимание при всеки пациент, за когото е доказана някаква форма на алергия, особено към лекарства.

Ако възникне алергична реакция, лекарството трябва да се спре и да се проведе съответното лечение.

Сериозните анафилактични реакции изискват незабавно спешно приложение на адреналин. Ако са показани, трябва да се приложат кислородотерапия, интравенозни кортикостероиди и поддържане на проходими дихателни пътища, включително интубиране (вж. точка 4.8).

Съобщавани са тежки и понякога фатални кожни реакции при пациенти, подложени на лечение със сулбактам/цефоперазон, като токсична епидермална некролиза (TEN), синдром на Стивънс-Жонсън.



(SJS) и ексфолиативен дерматит. При поява на тежка кожна реакция приложението на сулбактам/цефоперазон трябва да се преустанови и да се назначи съответна терапия (вж. точка 4.8).

Реакциите на свръхчувствителност могат също да прогресират до синдром на Кунис - сериозна алергична реакция, която може да доведе до миокарден инфаркт (вж. точка 4.8).

Чернодробна дисфункция

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

Може да се наложи корекция на дозата в случаи на тежка жлъчна обструкция, тежко чернодробно заболяване или в случаи на бъбречно увреждане, съпътстващо някое от тези състояния.

При пациенти с чернодробна дисфункция и съпътстващо бъбречно увреждане трябва да бъдат проследявани серумните концентрации на цефоперазон и дозировката да бъде адаптирана, ако е необходимо. В тези случаи дозировката на цефоперазон не трябва да надвишава 2 g/ден без внимателно проследяване на серумните концентрации.

Общи положения

Получени са съобщения за случаи на сериозни кръвоизливи, включително летални, при употребата на сулбактам/цефоперазон. Рискови са тези пациенти, които са с недोхранване, състояние на малабсорбция, пациенти на режим на продължително интравенозно хранене и пациенти на антикоагулантна терапия. Тези пациенти трябва да се наблюдават за признаци на кървене, тромбоцитопения и хипопротромбинемия. Сулбактам/цефоперазон 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 Сулперазон може да възникне свръхрастеж на резистентни микроорганизми. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението. Препоръчително е при продължителна терапия, както и при всички мощни, системно действащи антибиотици периодично да се следи за органични и системни нарушения, като това включва бъбречната, чернодробната и хемопоетичната системи. Това е особено важно при новородените, особено при недоносените, и при кърмачетата.

Clostridioides difficile свързана диария (CDAD) е съобщавана при приложение на почти всички антибактериални средства, включително сулбактам/цефоперазон, 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. Хипертоксин, произвеждан от щамове на *C. difficile*, причинява повишена заболяемост и смъртност, като тези инфекции могат да бъдат рефрактерни на антимикробно лечение и може да изискват колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след антибиотична употреба. Необходимо е щателна анамнеза, тъй като е съобщавано за поява на CDAD над два месеца след приложението на антибактериални средства.

Съобщава се за енцефалопатия (със или без гърчове) при употребата на цефоперазон. Повечето случаи са наблюдавани при пациенти с бъбречно увреждане. При поява на енцефалопатия трябва да се обмисли прекратяване на цефоперазон и да се предприемат подходящи поддържащи мерки.

Педиатрична популация

Сулперазон е използван успешно при кърмачета. Не е проучен подробно въпросът с приложението при недоносени деца или новородени. Ето защо, преди да се назначи терапия при недоносени



новородени трябва да се преценят потенциалните ползи и възможните рискове (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност - *Деца*).

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

Информация за помощните вещества

Сулперазон 1 g/1 g прах за инжекционен разтвор съдържа 134,2 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 6,7% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Максималната дневна доза от 8 g (т.е. 4 g цефоперазон и 4 g сулбактам) (вж. точка 4.2) съответства на прием от 536,8 mg натрий, които са еквивалентни на 26,8% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий. Този лекарствен продукт се счита с „високо ниво“ на натрий. Съдържанието на натрий в този лекарствен продукт следва да се има предвид, когато се прилага на пациенти на диета с ниско съдържание на сол.

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 прекъсването му е наблюдавана реакция, характеризираща се със зачервяване, изпотяване, главоболие и тахикардия. Подобна реакция се съобщава при приложението и на други цефалоспоринови и пациентите трябва да бъдат предупредени да не употребяват алкохолни напитки по време на лечението със Сулперазон. При пациенти, при които се изисква изкуствено перорално или парентерално хранене, трябва да се избягват разтвори, съдържащи етанол.

Взаимодействия с лабораторни тестове

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проведени са репродуктивни проучвания при плъхове с дози до 10 пъти по-високи от човешките и не са получени данни за увреждане на фертилитета или за тератогенно действие. Сулбактам и цефоперазон преминават плацентарната бариера. Въпреки това обаче няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като проучванията върху репродуктивната функция при животни не винаги са показателни за отговора при човека, това лекарство трябва да се използва при бременност само при доказана необходимост.

Кърмене

Само малки количества сулбактам и цефоперазон се екскретират в човешката кърма. Въпреки че двете вещества слабо преминават в млякото при кърмещи жени, Сулперазон трябва да се прилага с повишено внимание при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит показва, че Сулперазон не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Сулперазон обикновено се понася добре. Повечето от нежеланите лекарствени реакции са леки до умерено тежки и преминават в хода на лечение. Следните нежелани реакции са наблюдавани в клинични проучвания (сравнителни и несравнителни проучвания) и в постмаркетинговия период.

В таблицата по-долу са изброени всички нежелани лекарствени реакции по MedDRA систематичен органен клас, в низходящ ред по отношение на тяхното клинично значение.



Системо- органичен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения [†] , Левкопения [†] , 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	Енцефалопатия* [†]
Съдови нарушения				Кръвоизлив (включително летален)* [§] , Васкулит*, Хипотония*
Стомашно- чревни нарушения		Диария, Гадене, Повръщане		Псевдомембранозен колит*
Хепатобилиар- ни нарушения	Повишена аланин аминотранс- фераза [†] , Повишена аспартат аминотранс- фераза [†] , 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*



Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Флебит на мястото на инфузия, Болка на мястото на инжектиране, Пирексия, Студени тръпки	
Сърдечни нарушения				Синдром на Кунис*‡

* Нежелани лекарствени реакции, установени при постмаркетинговата употреба.

‡ Остър коронарен синдром, свързан с алергична реакция.

‡ Със или без гърчове.

† При изчислението на честотите на нежеланите лекарствени реакции за отклонения в лабораторните показатели са включени всички налични лабораторни стойности, вкл. тези на лицата с първоначални отклонения. Този консервативен подход беше предприет поради това, че първичните данни не позволиха да се направи разлика между групите от лица с първоначални отклонения, които имаха значими лабораторни изменения по време на лечението, спрямо лицата с първоначални отклонения, които нямаха 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 да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Налична е ограничена информация относно острата токсичност на цефоперазон натрий и сулбактам натрий при хора. Предозирането на лекарството се очаква да доведе до реакции, които по принцип са по-силно изразена форма на съобщаваните нежелани лекарствени реакции. Трябва да се обърне внимание на факта, че високите концентрации на бета-лактамни антибиотици в церебро-спиналната течност могат да предизвикат неврологични ефекти, включително гърчове. Тъй като и цефоперазон, и сулбактам се отстраняват от циркулацията чрез хемодиализа, 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: Други бета-лактамни антибактериални средства: Трето поколение цефалоспорици, АТС код: J01DD62

Механизъм на действие

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

Клинична ефикасност и безопасност

Способността на сулбактам да предотвратява разграждането на пеницилините и цефалоспориците от резистентни микроорганизми е потвърдена в проучвания с използване на цели бактериални клетки от резистентни щамове, при които сулбактам показва забележителна синергия с пеницилини и цефалоспорици. Тъй като сулбактам също се свързва с някои от пеницилин-свързващите протеини, чувствителни щамове също често се оказват по-чувствителни към сулбактам/цефоперазон, отколкото само към цефоперазон.

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

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

Сулперазон е активен *in vitro* срещу голямо множество клинично значими микроорганизми.

Грам-положителни микроорганизми:

Staphylococcus aureus, пеницилиназо-продуциращи и пеницилиназо-непродуциращи щамове
Staphylococcus epidermidis
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 spp.
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 (включващи *Bacteroides fragilis*, други *Bacteroides* spp. и *Fusobacterium* spp.)

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

Грам-положителни бацили (включващи *Clostridium*, *Eubacterium* и *Lactobacillus* spp.)

По-долу са показани границите на чувствителност, установени за Сулперазон:

	Минимална инхибираща концентрация (МИК) (микрограм/ml, представена като концентрация на цефоперазон)
Чувствителни	≤16
Средно чувствителни	17 - 63
Резистентни	≥64

	Размер на зоната на чувствителност около диска mm (Kirby-Bauer)
Чувствителни	≥21
Средно чувствителни	16-20
Резистентни	≤15

За определяне на МИК могат да бъдат използвани серийни разреждания на сулбактам/цефоперазон в съотношение 1:1 чрез посевка в агар или бульон. Препоръчва се използването на тест с дискове за антибактериална чувствителност, съдържащ 30 микрограма сулбактам и 75 микрограма цефоперазон в диск. Лабораторен резултат "чувствителен" показва, че причинителят на инфекцията би се повлиял от терапията със сулбактам/цефоперазон, а лабораторен резултат "резистентен" показва, че причинителят не би се повлиял. Лабораторен резултат "средно чувствителен" предполага, че причинителят би бил чувствителен на сулбактам/цефоперазон, ако се използва по-висока доза или ако 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 ЦАМ	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 Сулперазон (1 g сулбактам, 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 Сулперазон (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 пикови серумни концентрации за сулбактам и цефоперазон са съответно 19,0 и 64,2 микрограма/ml.

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

След многократно прилагане на Сулперазон не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на нито една от съставките, нито натрупване при прилагането му на всеки 8 до 12 часа.

Разпределение

И двете вещества, 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 на сулбактам и 25% от дозата на цефоперазон, приложени като Сулперазон, се екскретират през бъбреците. По-голямата част от оставащата доза цефоперазон се екскретира в жлъчката. След приложение на Сулперазон 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 едно от веществата, когато са въвеждани самостоятелно.

Чернодробна дисфункция

Вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Бъбречна дисфункция

При пациенти с различна степен на функционалност на бъбреците, на които е приложен Сулперазон, общият телесен клирънс на сулбактам от организма е тясно свързан с измерения креатининов клирънс. Пациенти с нефункциониращи бъбреци показват значимо по-дълъг полуживот на сулбактам



(средно 6,9 и 9,7 часа в отделни проучвания). Хемодиализата значимо изменя полуживота, общия телесен клирънс и обема на разпределение на сулбактам. Не са наблюдавани значими разлики във фармакокинетиката на цефоперазон при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на Сулперазон е проучена при индивиди в старческа възраст с бъбречна недостатъчност и компрометирана чернодробна функция. И сулбактам, 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 показва добра корелация със степента на бъбречна дисфункция, докато тази на цефоперазон показва добра корелация със степента на чернодробна дисфункция.

Деца

Проучванията, проведени при деца, не показват значими промени на фармакокинетиката на компонентите сулбактам и цефоперазон в сравнение със стойностите при възрастни. Средният полуживот при децата варира от 0,91 до 1,42 часа за сулбактам и от 1,44 до 1,88 часа за цефоперазон.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Деца

Цефоперазон, използван при предпубертетни плъхове, предизвиква нежелани реакции върху тестисите при всички изследвани дози. Подкожното приложение на 1 000 mg/kg/ден (приблизително 16 пъти средната доза при възрастни хора) води до намаление на тестикуларната маса, потискане на сперматогенезата, намаляване на популацията на герминативните клетки и вакуолизацията на цитоплазмата на Сертолиевите клетки. Тежестта на лезиите е дозозависима в границите на интервала от 100 до 1 000 mg/kg/ден; ниската доза предизвиква слабо намаление на сперматоцитите. Този ефект не е наблюдаван при възрастни плъхове. Хистологично лезиите са обратими с изключение на тези, наблюдавани при най-високите дози. При тези проучвания обаче не е проследено последващото развитие на репродуктивните функции при плъховете. Не е установена връзката на тези находки по отношение на хората.

При прилагането на сулбактам/цефоперазон 1:1 подкожно на новородени плъхове в продължение на 1 месец са установени намаление на тестикуларната маса и недоразвитие на тубулите при групите, на които са прилагани 300 + 300 mg/kg/ден. Тъй като има голяма индивидуална вариабилност в степента на тестикуларната зрелост при малките плъхчета и поради недоразвитостта на тестисите, установена при контролите, всяка връзка с проучваното лекарство е непотвърдена. Не са установени подобни находки 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

Разтворите на Сулперазон и аминогликозидите не трябва директно да се смесват, тъй като съществува физическа несъвместимост между тях. Ако се планира комбинирана терапия със Сулперазон и аминогликозид (вж. 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 с подходящ разтворител между дозите. Също така се препоръчва дозите Сулперазон



да бъдат прилагани през деня по време, възможно най-отдалечено от времето на приложение на аминокликозида.

Разтвор Рингер лактат

Началното разтваряне с разтвор Рингер лактат трябва да се избягва, тъй като сместа е с доказана несъвместимост. Обаче, ако се направи двустепенно разреждане, при което началното разтваряне е с вода за инжекции и последва разреждане с разтвор Рингер лактат, се получава съвместимо смесване (вж. точка 6.6 Специални мерки при изхвърляне и работа - *Разтвор Рингер лактат*).

Лидокаин

Начално разтваряне с 2% разтвор на лидокаинов хидрохлорид трябва да се избягва, тъй като тази смес е с доказана несъвместимост. Обаче, ако се направи двустепенно разреждане, при което началното разтваряне е с вода за инжекции и последва разреждане с 2% разтвор на лидокаинов хидрохлорид, се получава съвместимо смесване (вж. точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа - *Лидокаин*).

6.3 Срок на годност

Преди разтваряне: 2 години

След разтваряне: 24 часа

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C и да се употреби в рамките на 24 часа след приготвяне на разтвора.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

Сулперазон се предлага във флакони от 2,0 g.

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

Сулперазон е доказано съвместим със следните разтворители: вода за инжекции, 5% глюкоза, обикновен физиологичен разтвор, 5% глюкоза в 0,225% физиологичен разтвор и 5% глюкоза в нормален физиологичен разтвор. Цефоперазон е съвместим при концентрации в интервала от 10-250 mg/ml разтворител. Сулбактам е съвместим при концентрации в интервала от 5-125 mg/ml разтворител.

Разтвор Рингер лактат

За разтваряне трябва да се използва стерилна вода за инжекции (вж. точка 6.2 Несъвместимости - *Разтвор Рингер лактат*). Препоръчва се двустепенно разреждане, като първоначално се използва стерилна вода за инжекции (както е показано в таблицата по-горе) и последващо разреждане с разтвор Рингер лактат до концентрация на сулбактам 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 (вж. точка 6.2 Несъвместимости - *Лидокаин*). За концентрация на цефоперазон 250 mg/ml или повече се препоръчва двустепенно разтваряне с първоначално използване на стерилна вода за инжекции (както е показано в таблицата по-горе) 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030444

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

Дата на първо разрешаване: 17 юни 2003 г.

Дата на последно подновяване: 12 август 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

