

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SULPERAZON 2 g IM/IV  
Prášek pro injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Léčivá látka:* Jedna injekční lahvička obsahuje cefoperazonum 1 g jako cefoperazonum natricum 1,034 g a sulbactamum 1 g jako sulbactamum natricum 1,094 g.

Pomocná látka se známým účinkem: Sulperazon obsahuje 128 mg sodíku v jedné lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok  
Popis přípravku: bílý až téměř bílý prášek

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### *Monoterapie*

Přípravek Sulperazon je indikován v léčbě následujících infekcí, pokud jsou vyvolány citlivými mikroorganismy:

- Infekce horních a dolních cest dýchacích
- Infekce horní a dolní části močového traktu
- Peritonitida, cholecystitida, cholangitida a ostatní intraabdominální infekce
- Septikemie
- Meningitida
- Infekce kůže a měkkých tkání
- Infekce kostí a kloubů
- Zánětlivá onemocnění v oblasti malé pánve, endometritida, gonorea a ostatní infekce pohlavního ústrojí

##### *Kombinovaná léčba*

Vzhledem k širokému spektru účinků přípravku Sulperazon lze u většiny infekčních onemocnění dosáhnout dostatečného terapeutického účinku při použití monoterapie. Nicméně, je-li to indikováno, lze přípravek Sulperazon podávat rovněž v kombinacích s ostatními antibiotiky. Pokud je podáván v kombinaci s aminoglykosidy (viz bod 6.2. Inkompatibility/*Aminoglykosidy*), je třeba v průběhu léčby monitorovat renální funkce (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání/*Použití při poruše funkce ledvin*).

V úvahu musí být vzata oficiální lokální doporučení pro použití antibakteriálních přípravků.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### *Použití u dospělých*

Doporučené denní dávky přípravku Sulperazon u dospělých jsou:

Celková dávka (g)	Ekvivalent.dávky sulbaktamu + cefoperazonu	Celkový objem připraveného roztoku (ml)	Maximální konečná koncentrace (mg/ml)
2,0	1,0 + 1,0	8,0	125 + 125

Obvyklá dávka přípravku Sulperazon pro dospělé činí 2,0 – 4,0 g/den (tj. ekvivalent denní aktivity 1 – 2 g cefoperazonu), podávaných intravenózně či intramuskulárně v rovnocenných dílčích dávkách v intervalu 12 hodin.

Při závažných nebo úporných infekcích může být denní dávka zvýšena až na 8 g přípravku Sulperazon (ekvivalent aktivity 4 g cefoperazonu), podávaných intravenózně v rovnocenných dílčích dávkách s intervalem 12 hodin. Doporučená maximální denní dávka sulbaktamu činí 4 g (odpovídá dávce 8 g přípravku Sulperazon).

#### *Použití při poruše funkce jater*

Viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### *Použití při poruše funkce ledvin*

Dávkovací schéma přípravku Sulperazon je třeba upravit u pacientů s významným poklesem renálních funkcí (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min), aby se tak kompenzovala snížená clearance sulbaktamu. Pacienti s clearance kreatininu v rozmezí 15 – 30 ml/min mají být léčeni sulbaktamem v maximální dávce 1 g každých 12 hodin (maximální denní dávka sulbaktamu 2 g), zatímco pacientům s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min lze podat maximálně 500 mg sulbaktamu každých 12 hodin (maximální denní dávka sulbaktamu 1 g). Při těžších infekcích je v některých případech nezbytné podat navíc samotný cefoperazon.

Farmakokinetický profil sulbaktamu je významně pozměněn hemodialýzou. V průběhu dialýzy se plazmatický poločas cefoperazonu mírně zkracuje. Proto by dávkovací schéma mělo respektovat rozvrh dialýz.

#### *Použití u starších pacientů*

Viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### *Použití u dětí*

Obvyklá dávka přípravku Sulperazon u dětí je 40 – 80 mg/kg/den (ekvivalent aktivity cefoperazonu 20 – 40 mg/kg/den) ve 2 - 4 rovnocenných dílčích dávkách. Při těžkých nebo úporných infekcích lze dávku přípravku Sulperazon zvýšit až na 160 mg/kg/den (ekvivalent cefoperazonu 80 mg/kg/den) ve 2 - 4 rovnocenných dílčích dávkách (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití *Použití v kojeneckém období* a bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti *Použití v pediatrii*).

#### *Použití u novorozenců*

U novorozenců v prvním týdnu života je třeba lék podávat v intervalu 12 hodin. Maximální denní dávka sulbaktamu v pediatrické praxi nemá přesáhnout 80 mg/kg/den (odpovídá dávce přípravku Sulperazon 160 mg/kg/den). V případech, kdy je nezbytné podávat dávku cefoperazonu vyšší než 80 mg/kg/den, je nutné přidat samostatně cefoperazon (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití *Použití v kojeneckém období*).

#### *Intravenózní podání*

Pro intermitentní infuzi je třeba každou lahvičku přípravku Sulperazon nejprve zředit 8 ml 5% vodného roztoku glukózy, fyziologického roztoku nebo sterilní vody na injekci; vzniklý roztok se pak dále ředí stejným ředícím roztokem na konečný objem 20 ml. Připravený roztok je vhodné podat v průběhu 15 až 60 minut.

Pro intravenózní injekce se obsah lahvičky ředí stejně, jak bylo uvedeno výše, přičemž doba podávání by měla být tři minuty.

#### *Intramuskulární podání*

Pro ředění je třeba použít sterilní vodu na injekci. Při požadované koncentraci přípravku Sulperazon 250 mg/ml nebo nižší je nutné provést ředění ve dvou krocích - v prvním se použije sterilní voda na

injekci, ve druhém pak 2 % roztok mesokainu tak, aby se dosáhlo přibližně 0,5 % roztoku mesokainu (viz bod 6.2 *Inkompatibility*).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky.

Přípravek Sulperazon je kontraindikován u pacientů se známou alergií na peniciliny, sulbaktam, cefoperazon nebo kterýkoli z cefalosporinů.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění, která se týkají sulbaktamu a cefoperazonu samostatně, mají svoji platnost také u kombinace obou látek, jak je uvedeno níže.

#### *Hypersenzitivita*

U pacientů užívajících beta-laktamová antibiotika nebo cefalosporiny, včetně kombinace sulbaktam/cefoperazon se mohou vyskytnout těžké a v ojedinělých případech dokonce fatální hypersenzitivní reakce (anafylaxe). Vznik těchto reakcí je pravděpodobnější u jedinců s anamnézou hypersenzitivity na větší množství různých alergenů.

Jakmile se alergická reakce objeví, je nutno podávání přípravku Sulperazon okamžitě přerušit a zahájit příslušnou léčbu.

Závažné anafylaktické reakce vyžadují neodkladnou léčbu podáním adrenalinu. Podle indikace má být podán kyslík a intravenózní kortikoidy a zabezpečeny dýchací cesty, včetně intubace (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

U pacientů léčených kombinací cefoperazon/sulbaktam byly hlášeny závažné a v ojedinělých případech dokonce fatální kožní reakce, jako jsou toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a exfoliativní dermatitida.

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích a kožní reakce mají být pečlivě sledovány.

Pokud se objeví známky nebo příznaky SJS nebo TEN (např. progredující vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), je třeba podávání kombinace sulbaktam/cefoperazon přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Včasně přerušení léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud se u pacienta po podání cefoperazonu/sulbaktamu vyvinula toxická epidermální nekrolýza (TEN) nebo Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), nesmí pacient už nikdy začít tuto kombinaci používat.

#### *Použití při poruše funkce jater*

Cefoperazon se ve značné míře vylučuje do žluči. U pacientů s poruchou funkce jater nebo obstrukcí žlučových cest se prodlužuje plazmatický poločas cefoperazonu a zvyšuje se jeho vylučování ledvinami. Terapeutických koncentrací cefoperazonu se však dosahuje dokonce i při těžké poruše funkce jater a plazmatický poločas se v takovém případě prodlužuje pouze dvojnásobně až čtyřnásobně. Úpravu dávkování je nutno provést u pacientů se závažnou obstrukcí žlučových cest, s těžkým postižením jater nebo u pacientů, u nichž se současně s některým z uvedených stavů projeví též nedostatečnost ledvin.

Pokud se u pacientů současně vyskytne porucha funkce jater a ledvin, je třeba monitorovat plazmatické koncentrace cefoperazonu a podle potřeby upravit dávkování. Bez důkladného sledování koncentrací cefoperazonu nemá být v těchto případech překročena dávka 2 g cefoperazonu denně.

#### *Obecné upozornění*

U cefoperazonu/sulbaktamu byly hlášeny případy závažného krvácení, včetně fatálních případů. Zvýšené riziko nedostatku vzniká u pacientů s nedostatečnou stravou, se stavy malabsorpce a s dlouhodobou intravenózní parenterální výživou. Tyto pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky krvácení, trombocytopenie a hypoprotrombinemie. Pokud krvácení přetrvává a nelze najít žádné jiné vysvětlení, je třeba podávání cefoperazonu/sulbaktamu přerušit.

Během dlouhodobé terapie přípravkem Sulperazon se může, podobně jako při podávání ostatních antibiotik, projevit nežádoucí přerůstání rezistentních kmenů. Pacienti proto mají být po dobu léčby pečlivě sledováni. Podobně jako při podávání ostatních systémových léků se silným účinkem se i v

tomto případě doporučuje při prodloužené léčbě pravidelně kontrolovat, zda nedochází k poruchám funkce orgánových systémů, zejména ledvin, jater a hematopoetického systému. Toto sledování je obzvláště důležité u novorozenců, především předčasně narozených, a u kojenců.

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

*C. difficile* produkuje toxiny A a B, které se podílejí na rozvoji CDAD. Hypertoxin produkující kmeny *C. difficile* způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být odolné vůči antimikrobiální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. CDAD se musí vzít v úvahu u všech pacientů s průjmy vzniklými po podávání antibakteriálních přípravků. Pečlivá lékařská anamnéza je nutná vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy, kdy se průjem objevil až/více než dva měsíce po podání antibiotik.

#### *Použití u dětí*

Přípravek Sulperazon prokázal účinnost při použití u dětí, avšak jeho podávání předčasně narozeným dětem nebo novorozencům širěji studováno nebylo. Vzhledem k tomu je třeba před zahájením léčby předčasně narozeným dětem a novorozencům pečlivě zvážit poměr očekávaného prospěchu a možných rizik léčby (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti/ *Použití v pediatrii*).

Cefoperazon nevytěšňuje bilirubin z vazebných míst na plazmatických bílkovinách.

Sulperazon obsahuje 128 mg sodíku v jedné lahvičce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Alkohol*

Pokud byl v průběhu léčby cefoperazonem nebo do pěti dnů po ní konzumován alkohol, dostavovaly se reakce charakterizované návaly, pocením, bolestmi hlavy a tachykardií. Podobná reakce byla zaznamenána i u jiných cefalosporinů. Pacient proto má být poučen o nebezpečí požívání jakýchkoli alkoholických nápojů v průběhu léčby přípravkem Sulperazon. U nemocných, kteří vyžadují umělou perorální či parenterální výživu, je nutno po dobu léčby vysadit roztoky obsahující ethanol.

#### *Laboratorní vyšetření*

Při vyšetření Benedictovým či Fehlingovým roztokem na přítomnost glukózy v moči může dojít k falešně pozitivní reakci.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

#### *Použití během těhotenství*

Reprodukční studie reprodukce prováděné na potkanech s dávkami až desetkrát vyššími, než jsou dávky používané u člověka, nepřinesly žádné důkazy poklesu fertility ani teratogenních účinků. Sulbaktam i cefoperazon prostupují placentární bariérou. Náležité a kontrolované studie u těhotných žen ovšem nejsou k dispozici. Vzhledem k tomu, že výsledky reprodukčních studií prováděných na zvířatech nelze vždy považovat za prediktivní pro humánní medicínu, má být přípravek Sulperazon podáván ženám v průběhu těhotenství, jen pokud je to naprosto nezbytné.

#### *Použití u kojících matek*

Do mateřského mléka jsou vylučována jen velmi malá množství sulbaktamu a cefoperazonu. Třebaže průnik obou léků do mléka kojících matek je pouze velmi nízký, má být přípravek Sulperazon kojícím ženám podáván s opatrností.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit obsluhovat stroje**

Klinické zkušenosti s přípravkem Sulperazon ukazují, že zhoršení pacientovy schopnosti řídit a obsluhovat stroje je nepravděpodobné.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek Sulperazon je obecně velmi dobře snášen. Většina nežádoucích účinků je pouze lehkého či středně závažného charakteru a při pokračující léčbě jsou pacienty většinou dobře snášeny. Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinických hodnoceních (komparativních i nekomparativních studiích) a po uvedení přípravku na trh.

Uvedené nežádoucí účinky byly zaznamenány během léčby přípravkem Sulperazon s následujícími četnostmi výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit) a jsou uvedeny podle klinického významu.

Třída orgánového systému	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krevního a lymfatického systému	snížené hodnoty hemoglobinu †,	Koagulopatie*, Eosinofilie†, hypoprotrombinemie*	Neutropenie†, trombocytopenie †		Leukopenie†, snížené hodnoty hematokritu†
Poruchy imunitního systému					Anafylaktický šok*§, anafylaktická reakce*§, anafylaktoidní reakce§ včetně šoku*, hypersenzitivita*§
Poruchy nervového systému				Bolest hlavy	
Cévní poruchy					Krvácení (včetně fatálního)*§, Vaskulitida* hypotenze*
Gastrointestinální poruchy		Průjem,	Nauzea, zvracení		Pseudomembranózní kolitida*
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení alaninaminotransferázy†, zvýšení aspartátaminotransferázy†, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi†, zvýšení bilirubinu v krvi †			Žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Pruritus, makulopapulózní vyrážka*	Kopřivka	Toxická epidermální nekrolýza*§, Stevens- Johnsonův syndrom*§, exfoliativní dermatitida*§

Poruchy ledvin a močových cest					Hematurie*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Flebitida v místě vpichu, horečka	Zimnice, bolest v místě vpichu	
Vyšetření		pozitivní přímý Coombsův test†			

\*Nežádoucí účinky identifikované po uvedení přípravku na trh

†: Do výpočtu četnosti nežádoucích účinků u laboratorních odchylek byly zařazeny všechny dostupné laboratorní hodnoty včetně odchylek, které byly u subjektů zaznamenány ve výchozím stavu. Tento konzervativní přístup byl zvolen proto, že prvotní data neumožňovala rozlišit v podskupině subjektů s odchylkami ve výchozím stavu ty subjekty, u kterých si laboratorní změny vyžádaly léčbu, od těch subjektů, u kterých laboratorní změny léčbu nevyžadovaly.

Pro leukocyty, neutrofilů, trombocyty, hemoglobin a hematokrit jsou ve studiích hlášeny pouze abnormality. Zvýšení a snížení nejsou rozlišovány.

§: Byly hlášeny fatální případy.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

Data o akutní toxicitě cefoperazonu a sulbaktamu u lidí jsou omezená. Lze očekávat, že předávkování přípravkem se projeví hlavně jako zvýšení intenzity nežádoucích účinků hlášených v souvislosti s přípravkem. Hemodialýza podstatně zvyšuje clearance sulbaktamu, ale nemá žádný efekt na celkovou clearance cefoperazonu. V úvahu je nutné brát skutečnost, že vysoké koncentrace  $\beta$ -laktamových antibiotik v mozkomíšním moku mohou mít neurologické účinky, včetně epileptického záchvatu. Cefoperazon i sulbaktam jsou odstranitelné z krevního oběhu hemodialýzou. Tato metoda může zvýšit vylučování cefoperazonu i sulbaktamu z organismu při předávkování u pacientů s poškozením funkce ledvin.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina:** cefalosporiny III. generace, cefoperazon, kombinace

**ATC kód:** J01DD62

Antibakteriální složkou přípravku Sulperazon je cefoperazon, cefalosporin třetí generace, který působí na citlivé mikroorganismy ve fázi aktivní multiplikace inhibicí biosyntézy mukopeptidu buněčné stěny.

Sulbaktam má potřebnou vlastní antibakteriální aktivitu pouze na kmeny *Neisseriaceae* a *Acinetobacter*. Biochemické studie s bezbuněčnými bakteriálními systémy ukázaly, že účinkuje jako

ireverzibilní inhibitor nejdůležitějších beta-laktamáz produkovaných kmeny rezistentními k beta-laktamovým antibiotikům.

Schopnost sulbaktamu zabránit destrukci cefalosporinů a penicilinů rezistentními mikroorganismy byla potvrzena ve studiích, ve kterých byly použity rezistentní kmeny. Sulbaktam vykazoval zřetelný synergický účinek s peniciliny a cefalosporiny. Vzhledem k tomu, že sulbaktam se váže s některými bílkovinami vázajícími peniciliny, jsou citlivé kmeny často vnímavější ke kombinaci sulbaktam/cefoperazon než k cefoperazonu samotnému.

Kombinace sulbaktamu a cefoperazonu je účinná proti všem mikroorganismům citlivým k cefoperazonu, ale navíc vykazuje synergickou aktivitu (až 4násobné snížení hladin MIC pro kombinaci oproti hladinám citlivosti pro jednotlivé složky) proti různým mikroorganismům, a to především proti:

*Haemophilus influenzae*

*Bacteroides* spp.

*Staphylococcus* spp.

*Acinetobacter calcoaceticus*

*Enterobacter aerogenes*

*Escherichia coli*

*Proteus mirabilis*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*Citrobacter diversus*

Přípravek Sulperazon - kombinace cefoperazonu se sulbaktamem je *in vitro* účinný proti širokému spektru klinicky významných mikroorganismů. Jsou to:

#### Grampozitivní mikroorganismy

*Staphylococcus aureus* (kmeny produkující i neprodukující penicilinázu)

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pneumoniae* (dříve *Diplococcus pneumoniae*)

*Streptococcus pyogenes* (skupina A beta-hemolytických streptokoků)

*Streptococcus agalactiae* (skupina B beta-hemolytických streptokoků)

Většina ostatních kmenů beta-hemolytických streptokoků

Řada kmenů *Streptococcus faecalis* (enterokoky)

#### Gramnegativní mikroorganismy

*Escherichia coli*

*Klebsiella* spp.

*Enterobacter* spp.

*Citrobacter* spp.

*Haemophilus influenzae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Morganella morganii* (dříve *Proteus morganii*)

*Providencia rettgeri* (dříve *Proteus rettgeri*)

*Providencia* spp.

*Serratia* spp. (včetně *S. marcescens*)

*Salmonella* a *Shigella* spp.

*Pseudomonas aeruginosa* a některé další kmeny *Pseudomonas* spp.

*Acinetobacter calcoaceticus*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Neisseria meningitidis*

*Bordetella pertussis*

*Yersinia enterocolitica*

### Anaerobní mikroorganismy:

Gramnegativní tyčky (včetně *Bacteroides fragillis*, *Fusobacterium* spp. a ostatních kmenů *Bacteroides* spp.)

Grampozitivní a gramnegativní koky (včetně *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* a *Veillonella* spp.)

Grampozitivní tyčky (včetně *Clostridium*, *Eubacterium* a *Lactobacillus* spp.)

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Přibližně 84 % dávky sulbaktamu a 25 % dávky cefoperazonu, podaných jako součásti přípravku Sulperazon, se vylučuje ledvinami. Většina zbývajících množství dávky cefoperazonu se vylučuje ve žluči. Po podání přípravku Sulperazon je průměrný plazmatický poločas sulbaktamu přibližně 1 hodina, zatímco cefoperazonu 1,7 hodiny. Sérové koncentrace jsou úměrné podané dávce. Tyto hodnoty jsou shodné s hodnotami, které již byly dříve publikovány pro obě složky přípravku, když byly podávány samostatně.

Průměrné hodnoty maximálních koncentrací sulbaktamu a cefoperazonu po aplikaci přípravku

Sulperazon v dávce 2 g (1 g sulbaktamu, 1g cefoperazonu) v intravenózní infuzi v trvání 5 minut jsou 130,2 a 236,8 ug/ml. Tento rozdíl odráží větší distribuční objem sulbaktamu ( $V_d = 18,0 - 27,6$  l) než cefoperazonu ( $V_d = 10,2 - 11,3$  l).

Po intramuskulárním podání přípravku Sulperazon v dávce 1,5 g se maximálních sérových koncentrací sulbaktamu a cefoperazonu dosahuje za 15 minut až 2 hodiny po aplikaci. Průměrné hodnoty maximálních sérových koncentrací činí 19,0 ug/ml pro sulbaktam a 64,2 ug/ml pro cefoperazon.

Jak sulbaktam, tak cefoperazon pronikají velmi dobře do různých tělesných tkání a tekutin, včetně žluče, žlučníku, kůže, apendixu, vejcovodů, vaječnicků, dělohy atd.

Nebyly zjištěny žádné důkazy farmakokinetických lékových interakcí mezi sulbaktamem a cefoperazonem při jejich současném podání ve formě kombinovaného přípravku Sulperazon.

Po opakovaném podání v intervalech 8 - 12 hodin nedošlo ve farmakokinetice ani jedné ze složek přípravku Sulperazon k významné změně a nebyla pozorována ani kumulace léčivých látek.

### *Použití při poruše funkce jater*

Viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

### *Použití při poruše funkce ledvin*

Pokud byl Sulperazon podáván nemocným s různým stupněm poruchy ledvin, korelovala celková clearance sulbaktamu velmi dobře s clearance kreatininu. U pacientů s úplnou afunkcí ledvin se projevoval významně delší plazmatický poločas sulbaktamu (ve dvou samostatných studiích to bylo v průměru 6,9 a 9,7 hodin). Plazmatický poločas, celková tělesná clearance a distribuční objem sulbaktamu se významně mění při hemodialýze. Farmakokinetika cefoperazonu se u pacientů s renálním selháním nijak významně nemění.

### *Použití u starších pacientů*

Farmakokinetika přípravku Sulperazon byla studována i u starších pacientů s renální insuficiencí a sníženou funkcí jater. U těchto pacientů se v porovnání se zdravými dobrovolníky u obou složek přípravku prodloužil plazmatický poločas, poklesla clearance a zvětšil se distribuční objem. Farmakokinetika sulbaktamu velmi dobře korelovala se stupněm poruchy funkce ledvin a farmakokinetika cefoperazonu naopak se stupněm jaterní poruchy.

### *Použití u dětí*

Studie provedené u dětí neprokázaly žádné významné změny farmakokinetiky ani jedné ze složek přípravku Sulperazon ve srovnání s hodnotami zjištěnými u dospělých. Průměrné hodnoty plazmatického poločasu se u dětských pacientů pohybují v rozmezí 0,91 - 1,42 hodin pro sulbaktam a 1,44 - 1,88 hodin pro cefoperazon.



### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### *Použití v pediatrii*

Cefoperazon vykazoval nežádoucí účinky na varlata mladých potkanů při všech testovaných dávkách. Podkožní podání 1,000 mg/kg na den (přibližně 16ti násobek průměrné lidské dávky pro dospělé) vedlo ke snížení hmotnosti varlat, zpožděnou spermatogenezu, snížené množství germinálních buněk a vakuolizaci Sertoliho buněk cytoplazmy. Závažnost poškození byla závislá na dávce. Menší dávky způsobovaly menší snížení počtu spermatocytů. Tento účinek nebyl pozorován u dospělých potkanů. Histologicky byla poškození plně reverzibilní kromě změn při nejvyšších dávkách. V těchto studiích však nebyly plně vyhodnocovány následné změny reprodukčních funkcí u potkanů. Není znám vztah mezi těmito nálezy u potkanů a jejich projekcí do oblasti humánní medicíny.

Podkožní podávání přípravku Sulperazon (1:1) novorozeným potkanům po dobu jednoho měsíce snížilo testikulární hmotnost a zpomalilo dozrávání tubulů u skupiny zvířat, které byla podávána dávka 300 + 300 mg/kg/den. Vzhledem k tomu, že ve stupni dozrávání testikulárních funkcí u mladistvých potkanů je velká individuální variabilita a protože i u kontrol byla nalezena ne zcela zralá varlata, je vztah ke sledovanému přípravku nejistý. Žádné podobné nálezy nebyly pozorovány u mladých psů při dávce více než 10x větší, než je průměrná dávka pro dospělé.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2 Inkompatibility

Počáteční ředění roztokem Ringer-laktátu nebo 2 % roztokem mesokainu není vhodné, neboť s těmito látkami je přípravek Sulperazon nekompatibilní. Nicméně je-li ve dvoustupňovém ředícím procesu užita k iniciálnímu ředění voda na injekci, vzniká kompatibilní směs, umožňující další ředění roztokem Ringer-laktátu tak, aby se dosáhlo koncentrace sulbaktamu 5 mg/ml. Podobně může být přípravek Sulperazon po vhodném počátečním ředění vodou na injekci dále ředěn i 2 % roztokem mesokainu k dosažení výsledného roztoku obsahujícího až 125 mg cefoperazonu a 125 mg sulbaktamu na ml v 0,5 % roztoku mesokainu.

Nelze přímo míchat roztoky přípravku Sulperazon a aminoglykosidových antibiotik, neboť mezi nimi existuje fyzikální inkompatibility. Pokud je nutná kombinovaná terapie přípravkem Sulperazon a aminoglykosidy, lze ji zajistit sekvenční intermitentní intravenózní infuzí za předpokladu užití dvou různých infuzních setů a adekvátního proplachování intravenózní kanyly mezi podáváním obou látek. Doporučuje se rovněž aplikovat jednotlivé dávky přípravku Sulperazon v průběhu dne v takových obdobích, která jsou co nejdál od doby podání aminoglykosidů.

Sulperazon dále není kompatibilní s nikardipinem, ondansteronem, perfenazinem, promethazinem, protaminem, vinorelbinem, filgrastimem, amifostinem.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci a následném naředění roztoky uvedenými v bodu 6.4 byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po rekonstituci a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin pro 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce a naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a následném naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

Roztoky vhodné k rekonstituci a ředění přípravku:

- 5% vodný roztok glukózy
- fyziologický roztok nebo
- sterilní voda na injekci

Konečný roztok je čirý, prakticky prostý částic.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Injekční lahvička z bezbarvého skla, pryžová zátka, hliníkové víčko, modrý plastový odtrhovací kryt, krabička.

Velikost balení: 1 x 2 g

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer spol. s r.o., Stroupežnického 17, Praha, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

15/300/96-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5.6. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 17.6.2015

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 4. 2017