# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**СУЛПЕРАЗОН 1 g/l g прах за инжекционен разтвор**

**SULPERAZON 1 g/l g powder for solution for injection**

# 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 светло сив 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

**Монотепапия**

**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 интра-абдоминални 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 (вижте точка 6.2. Несъвместимости *Амююгликозидй),* бъбречната функция трябва да се проследява по време на лечението (вижте точка 4.2. Дозировка и начин на приложение *Приложение при бъбречна дисфункция).***

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

**Приложение при 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.**

**Приложение при чернодробна дисфункиия**

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

**Приложение при бъбречна писфункция**

**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 изменя 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.**

**Приложение пои хора в старческа възраст Вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.**

**Приложение пои депа**

**Препоръчителните дневни дози за Сулперазон при деца са, кажто следва:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Съотношение** | **SBT/CPZ (mg/kg/ден)** | **Сулбактам**  **Активност (mg/kg/ден)** | **Цефоперазон Активност (mg/kft/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 прн употреба.**

***Приложение при кърмачета* и точка 53 Предклинични данни за безопасност - *Приложение при деца).***

**Приложение при 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 - *Приложение при кърмачета).***

**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 разреди 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 *62* 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, крито 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 цефалоспорини, пеницилини 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-Джонсън (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).**

**Приложение при 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.**

**Обши положения**

**Получени са съобщения за случаи на сериозни кръвоизливи, включително летални, при употребата на сулбактам/цефоперазон. Рискови са тези пациенти, които са с недохранване, 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 органни и системни нарушения, като това включва бъбречната, чернодробната и хемопоетичната системи. Това е особено важно при новородените, особено при недоносените, и при кърмачетата.**

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

***С. difficile* произвежда токсини А и В, които допринасят за развитието на CDAD. Хипертоксин, произвеждан от щамовете на *С. difficile,* причинява повишена заболеваемост 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. Небходима е щателна анамнеза, тъй като е съобщавано за поява на CDAD над два месеца след приложението на антибактериални средства.**

**Приложение при кърмачета**

**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 и новородени трябва да се преценят потенциалните ползи и възможните рискове (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност - *Приложение при 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, който 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, крито 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 цефалоспорини 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 не е вероятно Сулперазон да увреди способността на пациента да шофира или да използва 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 системо- органен клас, в низходящ ред по отношение на тяхното клинично значение.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Снстемо- органен клас** | **Много честа**  **≥1/10** | **Чести**  **≥1/100 до <1/10** | **Нечестн**  **≥1/1000 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†, Тромбоцито- пения†** | **Коагулопатия\*, Еозинофилия†** |  | **Хипопротромбинемия\*** |
| **Нарушения на имунната система** |  |  |  | **Анафилактичен шок\*₰, Анафилактични реакция\*₰, Анафилактоидна реакция₰, включително шок\*, Свръхчувствителност\*₰** |
| **Нарушения на нервната система** |  |  | **Главоболие** |  |
| **Съдови нарушения** |  |  |  | **Кръвоизлив (включително летален) Васкулит\*, Хипотония\*** |
| **Стомашно- чревни нарушения** |  | **Диария, Гадене, Повръщане** |  | **Псевдомембранозен колит\*** |
| **Хепатобнлнар- нн нарушения** | **Повишена аланин аминотранс- фераза†, Повишена аспартат аминотранс- фераза†, Повишена алкална фосфатазав кръвта†** | **Повишен билирубин в кръвта\*** |  | **Жълтеница\*** |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** |  |  | **Сърбеж, Уртикария** | **Токсична епидермална некролиза\*₰, Синдром на Стивънс- Джонсън\*₰, Ексфслиативен дерматат\*₰,**  **Макулопапулозен обрив\*** |
| **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** |  |

**\*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, 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](http://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 ангибактериални средства: Трето поколение цефалоспорини, 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 безклетьчни 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 цефалоспорините 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 цефалоспорини. Тъй като сулбактам също се свързва с някои от пеннцилин-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 й) 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 Morgcmella 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 пеницил иназо-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-положителни 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 5. *marcescens)***

***Salmonella* и *Shigella* spp.**

***Pseudomonas aeruginosa* и някои други *Pseudomonas* spp.**

***Acinetobacter cdlcoaceticus***

***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, Pepiostreptococcus* и *Veillonella* spp.)**

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Минимална инхибираща концентрация (МИК), (микрограм/ml, представена като концентрация на цефоперазон)** |
| **Чувствителни**  **Средно чувствителни Резистентни** | **<16 17-63 *>64*** |
|  | **Размер на зоната на чувствителност около диска mm (Kirby-Bauer)** |
| **Чувствителни Средно чувствителни**  **Резистентни** | **>21 16-20**  **<=15** |

**За определяне на МИК могат да бъдат използвани серийни разреждания на сулбактам/цефоперазон в съотношение 1:1 чрез посявка в агар или бульон. Препоръчва се използването на тест с дискове за антибактерилна 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 ограничиха в тъкани или течности, където се достигат високи антибиотични концентрации.**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **КОНТРОЛЕН ЩАМ** | **РАЗМЕР HA ЗОНАТА, mm** |
| ***Acinetobacter* spp.**  **ATCC 43498**  ***Pseudomonas aeruginosa***  **ATCC 27853**  ***Escherichia coli***  **ATCC 25922**  ***Staphylococcus aureus***  **ATCC 25923** | **26-32**  **22-28**  **27-33**  **23-30** |

## 5.2. Фармакокинетични свойства

**Обши 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 (Vd= 18,0-27,61) в сравнение с този на цефоперазон (Vd=10,2-l 13 1).**

**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 Ляма 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.**

**Приложение пои чернодробна лисфункпия**

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

**Приложение при бъбречна лисфункпия**

**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.**

**Приложение при пяииенти в 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.**

**Приложение при депа**

**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

**Приложение при 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 не потвърдена. Не са установени подобни находки при кучета в кърмаческа възраст при дози, надвишаващи 10 пъти средната доза при възрастни.**

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**Pfizer Europe МА EEIG**

**Boulevard de la Plaine 17**

**1050 Bruxelles**

**Белгия**

# 8. НОМЕР 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