

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sulperazon 1 g, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji  
Sulperazon 2 g, 1000 mg + 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Cefoperazonum + Sulbactamum*

Sulperazon 1 g:

Każda fiolka zawiera 500 mg cefoperazonu w postaci cefoperazonu sodowego (517 mg) oraz 500 mg sulbaktamu w postaci sulbaktamu sodowego (547 mg).

Sulperazon 1 g, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji zawiera 67,1 mg sodu w każdej fiolce.

Sulperazon 2 g:

Każda fiolka zawiera 1000 mg cefoperazonu w postaci cefoperazonu sodowego (1034 mg) oraz 1000 mg sulbaktamu w postaci sulbaktamu sodowego (1094 mg).

Sulperazon 2 g, 1 000 mg + 1 000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji zawiera 134,2 mg sodu w każdej fiolce.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### *Monoterapia*

Sulperazon (cefoperazon z sulbaktamem) wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje:

- zakażenia dróg oddechowych (górnych i dolnych);
- zakażenia dróg moczowych (górnych i dolnych);
- zapalenie otrzewnej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych i inne zakażenia wewnątrz jamy brzusznej;
- posocznica;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- zakażenia kości i stawów;
- stany zapalne w obrębie miednicy, zapalenie błony śluzowej macicy, rzeżączka i inne zakażenia dróg rodnych.

## ***Leczenie skojarzone***

Ze względu na szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego cefoperazonu z sulbaktamem, wiele zakażeń może być leczonych wyłącznie tym produktem. Cefoperazon z sulbaktamem można także stosować równocześnie z innymi antybiotykami, jeżeli takie leczenie skojarzone jest wskazane. Jeśli równocześnie stosuje się aminoglikozydy, należy w czasie trwania terapii kontrolować czynność nerek (patrz punkt 6.2).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Sulperazon zawiera cefoperazon i sulbaktam w stosunku 1:1.

#### ***Dawkowanie***

##### Dorośli

Zwykle dobową dawkę produktu Sulperazon dla dorosłych wynosi od 2 g do 4 g (czyli od 1 do 2 g cefoperazonu na dobę), podawanych dożylnie lub domięśniowo w równo podzielonych dawkach, co 12 godzin.

W ciężkich lub opornych na leczenie zakażeniach dawkę dobową produktu Sulperazon można zwiększyć do 8 g na dobę (czyli 4 g cefoperazonu), podawanych dożylnie w równo podzielonych dawkach, co 12 godzin. Zalecana maksymalna dawka dobową sulbaktamu wynosi 4 g (8 g produktu Sulperazon).

##### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Patrz punkt 4.4.

##### Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) należy dostosować dawkę produktu Sulperazon, aby wyrównać zmniejszony klirens sulbaktamu. Pacjentom z klirensiem kreatyniny od 15 do 30 ml/min należy podawać maksymalnie 1 g sulbaktamu, co 12 godzin (maksymalna dobową dawkę sulbaktamu wynosi 2 g), natomiast pacjentom z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min należy podawać maksymalnie 500 mg sulbaktamu, co 12 godzin (maksymalna dobową dawkę sulbaktamu wynosi 1 g). W leczeniu ciężkich zakażeń może być konieczne dodatkowe podanie cefoperazonu.

Hemodializa zmienia znacząco parametry farmakokinetyczne sulbaktamu. Skraca ona nieco okres półtrwania cefoperazonu w surowicy. Dlatego produkt Sulperazon należy podawać po dializie.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 5.2.

##### Dzieci

Dzieciom należy podawać Sulperazon w dawkach od 40 do 80 mg/kg mc./dobę, czyli od 20 do 40 mg/kg mc./dobę cefoperazonu i od 20 do 40 mg/kg mc./dobę sulbaktamu. Produkt należy podawać co 6 do 12 godzin, w 2 lub 4 równo podzielonych dawkach.

W ciężkich lub opornych na leczenie zakażeniach dawkę można zwiększyć do 160 mg/kg mc./dobę (czyli 80 mg/kg mc./dobę cefoperazonu). Produkt należy podawać w 2 do 4 równo podzielonych dawkach (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

##### Noworodki

U noworodków w pierwszym tygodniu życia produkt Sulperazon należy stosować co 12 godzin. Maksymalna dobową dawkę sulbaktamu, która może być zastosowana u noworodków, wynosi 80 mg/kg mc./dobę (160 mg/kg mc./dobę produktu Sulperazon). Jeśli konieczne jest zastosowanie dawki cefoperazonu większej niż 80 mg/kg mc./dobę, należy podać dodatkowo sam cefoperazon (patrz punkt 4.4).

## ***Sposób podawania***

### ***Podanie dożylnie***

Do krótkotrwałych infuzji dożylnych zawartość każdej fiolki z produktem Sulperazon należy rozpuścić w odpowiedniej objętości 5% roztworu glukozy, 0,9% roztworu chlorku sodu lub jałowej wody do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczyć tym samym roztworem do objętości 20 ml. Infuzja powinna trwać od 15 do 60 minut (patrz punkt 6.6).

Roztwór mleczanowy Ringera można stosować do podawania dożylnego, jednak nie należy go używać do początkowego rozpuszczenia produktu (patrz punkty 6.2 i 6.6). Można go natomiast zastosować do infuzji dożylniej, jako rozcieńczalnik rozpuszczonego wstępnie proszku Sulperazon.

Do wstrzykiwań dożylnych zawartość każdej fiolki należy rozpuścić w sposób opisany powyżej. Produkt należy podawać przez co najmniej 3 minuty.

### ***Podanie domięśniowe***

Do rozcieńczenia roztworu do podawania domięśniowego można zastosować 2% roztwór chlorowodoru lidokainy, nie należy go jednak stosować do początkowego rozpuszczenia produktu (patrz punkty 6.2 i 6.6).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne: cefoperazon, sulbaktam lub na inne produkty z tej samej grupy, lub ciężka nadwrażliwość na antybiotyki beta-laktamowe (patrz punkt 4.4).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### ***Nadwrażliwość***

U pacjentów przyjmujących antybiotyki beta-laktamowe lub cefalosporyny, w tym cefoperazon lub sulbaktam, występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne), niekiedy zakończone zgonem. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest większe u osób ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na różne alergen. W razie wystąpienia reakcji alergicznej należy przerwać podawanie produktu i zastosować odpowiednie leczenie.

Przed wdrożeniem leczenia cefoperazonem z sulbaktamem należy przeprowadzić dokładny wywiad w celu określenia, czy u pacjenta występowały wcześniej reakcje nadwrażliwości na cefalosporyny, penicyliny lub inne produkty lecznicze (patrz punkt 4.3). Antybiotyki należy podawać z zachowaniem ostrożności u każdego pacjenta, u którego wystąpiły jakiegokolwiek formy alergii, szczególnie na leki.

Ciężkie reakcje anafilaktyczne należy natychmiast leczyć adrenaliną. Jeżeli to wskazane, należy podać tlen, sterydy dożylnie, przeprowadzić zabiegi na drogach oddechowych z intubacją włącznie (patrz punkt 4.8).

U pacjentów stosujących cefoperazon z sulbaktamem obserwowano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem, reakcje skórne, w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), zespół Stevensa–Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) oraz złuszczone zapalenie skóry (erytrodermia). Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie reakcje skórne, należy zaprzestać stosowania cefoperazonu z sulbaktamem i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Pacjenci uczuleni na penicyliny mogą również wykazywać nadwrażliwość na cefalosporyny, dlatego przed rozpoczęciem terapii produktem Sulperazon, należy zebrać wywiad, czy u pacjenta nie występowały wcześniej reakcje nadwrażliwości na cefalosporyny, penicyliny lub inne produkty. Cefoperazon należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z nadwrażliwością na penicyliny. Ostrzeżenia dotyczące cefoperazonu i sulbaktamu odnoszą się również do terapii skojarzonej.

### ***Niewydolność wątroby***

Cefoperazon jest w znacznym stopniu wydzielany z żółcią. U pacjentów ze schorzeniami wątroby i (lub) niedrożnością dróg żółciowych okres półtrwania cefoperazonu w surowicy jest na ogół wydłużony, a wydalanie z moczem zwiększone. Nawet u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby występują terapeutyczne stężenia cefoperazonu w żółci, a okres półtrwania wydłuża się tylko od 2 do 4-krotnie. U pacjentów z ciężką niedrożnością dróg żółciowych, ciężką chorobą wątroby lub jeśli ze wspomnianymi wyżej schorzeniami występują jednocześnie zaburzenia czynności nerek, może być konieczna zmiana dawkowania produktu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby występującymi razem z zaburzeniami czynności nerek, należy kontrolować stężenia cefoperazonu w surowicy i w razie konieczności dostosować dawkę produktu. W takich przypadkach, jeśli stężenie cefoperazonu nie jest monitorowane, nie należy podawać więcej niż 2 g cefoperazonu na dobę.

#### *Inne ostrzeżenia*

W związku ze stosowaniem cefoperazonu/sulbaktamu zgłaszano przypadki poważnych krwotoków, w tym prowadzących do zgonu. Ryzyko takie występuje u pacjentów będących na ubogiej diecie lub u pacjentów w stanach złego wchłaniania pokarmu, u pacjentów długotrwale odżywianych dożylnie oraz u pacjentów otrzymujących terapię przeciwzakrzepową. Należy obserwować, czy u tych pacjentów nie występują objawy krwawienia, małopłytkowości lub hipoprotrombinemii. Jeśli u pacjenta występuje długotrwale krwawienie o niewyjaśnionej przyczynie, należy przerwać stosowanie cefoperazonu/sulbaktamu.

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, podczas długotrwałego stosowania produktu Sulperazon może wystąpić nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Dlatego też w trakcie leczenia produktem Sulperazon pacjenta należy uważnie obserwować. Podobnie, jak podczas stosowania innych produktów o silnym działaniu układowym, zaleca się przeprowadzać okresowo badania kontrolne czynności poszczególnych układów i narządów. Dotyczy to zwłaszcza nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. Należy szczególnie obserwować działanie produktu u noworodków, zwłaszcza wcześniaków oraz u niemowląt i małych dzieci.

Podczas stosowania prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym cefoperazonu z sulbaktamem, notowano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhea, CDAD), o różnej ciężkości przebiegu: od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy i zgonu. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych powoduje zmiany prawidłowej flory okrężnicy, co prowadzi do nadmiernego wzrostu *C. difficile*.

Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, ponieważ te zakażenia mogą być odporne na leki przeciwdrobnoustrojowe i może być konieczne wykonanie kolektomii. Możliwość wystąpienia CDAD należy rozważyć u każdego pacjenta z biegunką związaną ze stosowaniem antybiotyku. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, ponieważ donoszono o występowaniu CDAD nawet po upływie ponad dwóch miesięcy od podania produktów przeciwbakteryjnych.

W cięższych przypadkach konieczne może być doustne podawanie metronidazolu lub wankomycyny. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę.

#### *Niemowlęta*

Stosowanie produktu Sulperazon u niemowląt było skuteczne. Nie prowadzono szerszych badań nad podawaniem produktu u wcześniaków i noworodków. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia wcześniaków i noworodków produktem Sulperazon należy rozważyć potencjalne korzyści płynące z podania produktu w stosunku do ryzyka, jakie wiąże się z jego zastosowaniem (patrz punkt 5.3).

Cefoperazon nie zmienia zdolności wiązania bilirubiny z białkami osocza.

#### *Zawartość sodu*

Produkt leczniczy Sulperazon 1g, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji zawiera 67,1 mg sodu w każdej fiołce, co odpowiada 3,4% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. recommended daily intake) sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Sulperazon 2 g, 1 000 mg + 1 000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji zawiera 134,2 mg sodu w każdej fiole, co odpowiada 6,7% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. recommended daily intake) sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobową dawką 8 g (tj. 4 g cefoperazonu oraz 4 g sulbaktamu) (patrz punkt 4.2) może prowadzić do dobowego spożycia 536,8 mg sodu, co jest równoważne 26,8 % zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu. Ten produkt leczniczy jest uważany za bogaty w sód. Zawartość sodu w tym produkcie leczniczym należy szczególnie wziąć pod uwagę, gdy jest on podawany pacjentom będącym na diecie niskosodowej.

Sulperazon może być przygotowany do podawania przy użyciu roztworów zawierających sód (patrz punkt 6.6) i należy to wziąć pod uwagę w obliczaniu całkowitej zawartości sodu (pochodzącego ze wszystkich źródeł, które będą podawane pacjentowi) szczególnie gdy jest on podawany pacjentom będącym na diecie niskosodowej.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Sulperazon można stosować równocześnie z innymi antybiotykami, jeżeli takie leczenie skojarzone jest wskazane. Jeśli jednocześnie pacjent otrzymuje aminoglikozydy, należy w czasie trwania terapii kontrolować czynność nerek w (patrz punkty 4.2 i 6.2).

##### *Alkohol*

U pacjentów, którzy spożywali alkohol podczas leczenia cefoperazonem lub w ciągu 5 dni od ostatniego podania produktu, obserwowano reakcję disulfiramową: zaczerwienienie twarzy, pocenie się oraz bóle głowy i tachykardię. Podobną reakcję obserwowano w przypadku niektórych innych cefalosporyn, dlatego pacjentów należy przestrzegać przed spożywaniem napojów alkoholowych w okresie leczenia cefoperazonem z sulbaktamem. U chorych żywionych przez zgłębnik lub pozajelitowo, należy unikać podawania roztworów zawierających etanol.

##### *Badania laboratoryjne*

Mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki prób wykrywających glukozę w moczu metodą Benedicta lub Fehlinga.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Przeprowadzono badania nad rozrodczością na szczurach, stosując dawki 10-krotnie większe od dawek stosowanych u ludzi i nie stwierdzono uszkodzeń płodów. Cefoperazon i sulbaktam przenikają przez barierę łożyskową. Brak dobrze udokumentowanych i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania produktu Sulperazon u kobiet w ciąży. Ponieważ wyniki badań rozrodczości u zwierząt nie zawsze można odnieść do ludzi, produktu Sulperazon nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Do mleka ludzkiego wydzielane są tylko nieznaczne ilości cefoperazonu i sulbaktamu. Chociaż obie substancje przenikają do mleka ludzkiego tylko w nieznacznym stopniu, należy zachować ostrożność w czasie podawania produktu kobietom karmiącym.

##### Płodność

W badaniach przedklinicznych na szczurach nie stwierdzono żadnych zaburzeń płodności. Wyniki badań klinicznych, dotyczące płodności u mężczyzn i kobiet nie są dostępne.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Doświadczenia kliniczne wskazują na małe prawdopodobieństwo wpływu cefoperazonu i sulbaktamu na zdolność prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych ma lekkie lub umiarkowane nasilenie i są one podczas leczenia zwykle tolerowane przez pacjentów. Poniższe działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych (porównawczych i nieporównawczych) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane wymienione poniżej zostały przedstawione zgodnie z konwencją MedDRA SOC oraz zostały uporządkowane zgodnie ze znaczeniem klinicznym.

| Klasyfikacja układów i narządów             | Bardzo często<br>≥1/10                                                                                                                                                                                                                              | Często<br>≥1/100 do<br><1/10                         | Niezbyt często<br>≥1/1000 do<br><1/100 | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)                                                                                                              |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>   | neutropenia <sup>†</sup> ,<br>leukopenia <sup>†</sup> ,<br>dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa <sup>†</sup> ,<br>zmniejszenie stężenia hemoglobiny <sup>†</sup> ,<br>zmniejszenie hematokrytu <sup>†</sup> ,<br>trombocytopenia <sup>†</sup> | koagulopatia*,<br>eozynofilia <sup>†</sup>           |                                        | hipoprotrombinemia*                                                                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      |                                        | wstrząs anafilaktyczny* <sup>§</sup> ,<br>reakcja anafilaktyczna* <sup>§</sup> ,<br>reakcja anafilaktoidalna <sup>§</sup><br>(w tym wstrząs*),<br>reakcje nadwrażliwości* <sup>§</sup> |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      | ból głowy                              |                                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      |                                        | krwotok (w tym prowadzący do zgonu)* <sup>§</sup> ,<br>zapalenie naczyń*,<br>niedociśnienie*                                                                                           |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                     | biegunka,<br>nudności,<br>wymioty                    |                                        | rzekomobłoniaste zapalenie jelit*                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> | zwiększenie we krwi aktywności AlAT <sup>†</sup> , AspAT <sup>†</sup> ,<br>zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi <sup>†</sup>                                                                                                        | zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi <sup>†</sup> |                                        | żółtaczka*                                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      | świąd,<br>pokrzywka                    | martwicze toksyczne oddzielanie się naskórka* <sup>§</sup> ,<br>zespół Stevensa-Johnsona* <sup>§</sup> ,<br>złuszczone zapalenie skóry* <sup>§</sup> ,                                 |

|                                                    |  |  |                                                                                        |                            |
|----------------------------------------------------|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                    |  |  |                                                                                        | wysypka plamkowo-grudkowa* |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           |  |  |                                                                                        | krwimocz*                  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |  |  | zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, dreszcze |                            |

Kategorie wg Grupy Roboczej III Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (CIOMS):  
bardzo często:  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ ); niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  i  $< 1\%$ ); częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

\* Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

† W obliczeniach częstości polekowych działań niepożądanych uwzględniano wszystkie dostępne wartości parametrów laboratoryjnych, w tym dotyczące pacjentów z nieprawidłowościami w momencie rozpoczęcia badania. Zastosowano to konserwatywne podejście, ponieważ na podstawie surowych danych nie można było odróżnić podzbioru pacjentów z nieprawidłowościami w momencie rozpoczęcia badania i z istotnymi zmianami wyników laboratoryjnych w czasie leczenia, od tych pacjentów z nieprawidłowościami w momencie rozpoczęcia badania, u których nie było istotnych zmian wyników laboratoryjnych w czasie leczenia.

W odniesieniu do liczby leukocytów, neutrofilii, płytek krwi, stężenia hemoglobiny i hematokrytu, w badaniach zgłaszano wyłącznie fakt nieprawidłowości, bez określania czy jest to zwiększenie, czy zmniejszenie wartości danego parametru.

§ Notowano przypadki zgonów.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące ostrej toksyczności soli sodowej cefoperazonu i sulbaktamu u ludzi są ograniczone. Można oczekiwać, że przedawkowanie produktu wiązać się będzie głównie z nasileniem działań niepożądanych wymienionych powyżej. Należy wziąć pod uwagę, że duże stężenia antybiotyków beta-laktamowych w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą wywoływać objawy neurologiczne, w tym drgawki. Ponieważ cefoperazon i sulbaktam są usuwane z krążenia podczas hemodializy, procedura ta może przyspieszyć eliminację ww. substancji z organizmu w razie przedawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cefalosporyny trzeciej generacji, produkty złożone, kod ATC: J01DD62

Sulperazon zawiera cefoperazon sodowy i sulbaktam sodowy w stosunku 1:1.

Sól sodowa cefoperazonu jest półsyntetyczną cefalosporyną III generacji o szerokim spektrum działania, wyłącznie do podawania pozajelitowego. 1 gram zawiera 34 mg (1,5 mEq) sodu. Cefoperazon jest białym, krystalicznym proszkiem, dobrze rozpuszczalnym w wodzie. Masa cząsteczkowa wynosi 667,65.

Sól sodowa sulbaktamu jest pochodną penicyliny – solą sodową kwasu penicylinowego. Jest nieodwracalnym inhibitorem beta-laktamazy, wyłącznie do podawania pozajelitowego. 1 gram zawiera 92 mg (4 mEq) sodu. Sulbaktam jest prawie białym, krystalicznym proszkiem, bardzo łatwo rozpuszczalnym w wodzie. Masa cząsteczkowa wynosi 255,22.

Składnikiem przeciwbakteryjnym produktu Sulperazon jest cefoperazon, cefalosporyna III generacji, działająca przeciwko wrażliwym drobnoustrojom w fazie aktywnych podziałów poprzez hamowanie biosyntezy mukopeptydu – składnika ściany komórkowej. Sulbaktam nie wykazuje istotnego działania przeciwbakteryjnego, z wyjątkiem działania na *Neisseriaceae* oraz *Acinetobacter*. Badania biochemiczne z bakteryjnymi układami bezkomórkowymi wykazały jednak, że jest on nieodwracalnym inhibitorem większości ważnych beta-laktamaz wytwarzanych przez drobnoustroje odporne na antybiotyki beta-laktamowe.

Możliwość ochronnego działania sulbaktamu poprzez hamowanie rozkładu penicylin i cefalosporyn przez odporne drobnoustroje potwierdzono w badaniach na komórkach opornych szczepów drobnoustrojów. W tych badaniach sulbaktam wykazywał działanie synergiczne z penicylinami i cefalosporynami. Ponieważ sulbaktam wiąże się z niektórymi białkami wiążącymi penicyliny, dlatego także szczepy wrażliwe stają się jeszcze bardziej wrażliwe na działanie skojarzone sulbaktamu z cefoperazonem w porównaniu do samego cefoperazonu.

Cefoperazon w skojarzeniu z sulbaktamem działa na wszystkie drobnoustroje wrażliwe na cefoperazon. Ponadto skojarzenie to wykazuje działanie synergiczne [wyrażone poprzez 4-krotne zmniejszenie minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla tego skojarzenia, w porównaniu do MIC poszczególnych składników stosowanych osobno], przede wszystkim na następujące gatunki:

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

Sulperazon działa *in vitro* na wiele drobnoustrojów mających znaczenie kliniczne.

### Bakterie Gram-dodatnie:

- *Staphylococcus aureus*, szczepy wytwarzające i niewytwarzające penicylinazy
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A)

- *Streptococcus agalactiae* (paciorkowce beta-hemolizujące z grupy B)
- większość innych szczepów paciorkowców beta-hemolizujących
- wiele szczepów *Enterococcus faecalis* (enterokoki)

#### Bakterie Gram-ujemne:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella species*
- *Enterobacter species*
- *Citrobacter species*
- *Haemophilus influenzae*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Morganella morganii*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia species*
- *Serratia species* (w tym *S. marcescens*)
- *Salmonella* i *Shigella species*
- *Pseudomonas aeruginosa* i kilka innych gatunków *Pseudomonas species*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Bordetella pertussis*
- *Yersinia enterocolitica*

#### Bakterie beztlenowe:

- Pałeczki Gram-ujemne (w tym z *Bacteroides fragilis*, inne gatunki *Bacteroides species* i *Fusobacterium species*)
- Ziarenkowce Gram-dodatnie i Gram-ujemne (w tym *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* i *Veillonella species*)
- Pałeczki Gram-dodatnie (w tym *Clostridium*, *Eubacterium* i *Lactobacillus species*)

Ustalono następujące zakresy wrażliwości drobnoustrojów na cefoperazon z sulbaktamem:

Minimalne stężenie hamujące (MIC) [ $\mu\text{g/ml}$ ]  
wyrażone jako stężenie cefoperazonu

|                  |           |
|------------------|-----------|
| Wrażliwe         | $\leq 16$ |
| Średnio wrażliwe | 17-63     |
| Oporne           | $\geq 64$ |

Wielkość strefy (średnica) na krążku do badania wrażliwości [mm] (met. Kirby-Bauer)

|                  |           |
|------------------|-----------|
| Wrażliwe         | $\geq 21$ |
| Średnio wrażliwe | 16-20     |
| Oporne           | $\leq 15$ |

Do określenia MIC można użyć seryjnych rozcieńczeń cefoperazonu z sulbaktamem w stosunku 1:1 z zastosowaniem metody rozcieńczenia bulionu lub agaru. Zaleca się zastosowanie krążków do badania wrażliwości zawierających 75  $\mu\text{g}$  cefoperazonu oraz 30  $\mu\text{g}$  sulbaktamu. Wynik badania: „wrażliwy” oznacza, że prawdopodobnie drobnoustrój wywołujący zakażenie będzie reagował na leczenie cefoperazonem z sulbaktamem, natomiast wynik badania „oporny” oznacza, że drobnoustrój prawdopodobnie nie będzie reagował na produkt. Wynik „średnio wrażliwy” wskazuje, że drobnoustrój

może być wrażliwy na cefoperazon z sulbaktamem po zastosowaniu w większych dawkach lub gdy zakażenie jest ograniczone do tkanek lub płynów ustrojowych, w których występuje duże stężenie antybiotyku.

Zaleca się stosowanie opisanych poniżej limitów kontroli jakości dla krążków do badania wrażliwości zawierających 75 µg cefoperazonu i 30 µg sulbaktamu:

| SZCZEP KONTROLNY                            | ŚREDNICA STREFY [mm] |
|---------------------------------------------|----------------------|
| <i>Acinetobacter</i> spp.<br>ATCC 43498     | 26-32                |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>ATCC 27853 | 22-28                |
| <i>Escherichia coli</i><br>ATCC 25922       | 27-33                |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>ATCC 25923  | 23-30                |

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Średnie maksymalne stężenia cefoperazonu i sulbaktamu po podawaniu 2 g produktu (1 g cefoperazonu i 1 g sulbaktamu) dożylnie zdrowym ochotnikom przez 5 minut wynosiły odpowiednio 236,8 oraz 130,2 µg/ml. Świadczy to o większej objętości dystrybucji sulbaktamu ( $V_d = 18,0\text{-}27,6\text{ l}$ ) niż cefoperazonu ( $V_d = 10,2\text{-}11,3\text{ l}$ ).

Okolo 25% dawki cefoperazonu oraz 84% dawki sulbaktamu po jednoczesnym podaniu tych leków jest wydalane przez nerki. Większość pozostałej dawki cefoperazonu jest wydalana z żółcią. Po podaniu cefoperazonu z sulbaktamem średni okres półtrwania cefoperazonu wynosi 1,7 godziny, natomiast sulbaktamu – około 1 godziny. Wykazano, że stężenia występujące w surowicy są proporcjonalne do podanej dawki. Wyniki badań są zgodne z opisywanymi poprzednio wynikami w odniesieniu do obu substancji podawanych osobno.

Po podaniu wielu dawek nie stwierdzono istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych obu substancji czynnych ani nie zaobserwowano ich kumulacji podczas podawania co 8 do 12 godzin.

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby*  
Patrz punkt 4.4.

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, podczas podania produktu Sulperazon całkowity klirens sulbaktamu był ściśle skorelowany z oszacowanym klirensem kreatyniny. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wykazano znacznie dłuższy okres półtrwania sulbaktamu (w dwóch osobnych badaniach średnio 6,9 oraz 9,7 godzin). Hemodializa powodowała istotne zmiany okresu półtrwania, całkowitego klirensu kreatyniny oraz objętości dystrybucji sulbaktamu. Nie stwierdzono istotnych różnic parametrów farmakokinetycznych cefoperazonu u pacjentów z niewydolnością nerek.

*Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Przeprowadzono badania parametrów farmakokinetycznych produktu Sulperazon u osób w podeszłym wieku z niewydolnością nerek i zaburzeniami czynności wątroby. Zarówno sulbaktam, jak i cefoperazon wykazywały dłuższy okres półtrwania, mniejszy klirens i większe objętości dystrybucji w porównaniu do parametrów uzyskanych u zdrowych ochotników. Stwierdzono korelację parametrów farmakokinetycznych sulbaktamu ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Natomiast w przypadku cefoperazonu parametry farmakokinetyczne wykazywały dobrą korelację ze stopniem nasilenia zaburzeń czynności wątroby.

### *Stosowanie u dzieci*

Badania przeprowadzone u dzieci nie wykazały istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych poszczególnych składników produktu Sulperazon (cefoperazonu i sulbaktamu) w porównaniu do odpowiednich parametrów u dorosłych. U dzieci średni okres półtrwania cefoperazonu wynosi od 1,44 do 1,88 godziny, a sulbaktamu od 0,91 do 1,42 godziny.

Zarówno cefoperazon, jak sulbaktam łatwo przenikają do różnych tkanek i płynów ustrojowych, w tym do żółci, pęcherzyka żółciowego, skóry i jej przydatków, jajowodów, jajników, macicy i innych. Nie ma dowodów na występowanie farmakokinetycznych interakcji pomiędzy cefoperazonem a sulbaktamem podczas ich podawania w postaci produktu złożonego. Cefoperazon nie wypiera bilirubiny z wiązań z białkami osocza.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności farmakologicznej wykazały, że połączenie dwóch składników cefoperazonu i sulbaktamu nie powoduje nasilenia ich działania toksycznego. Oba składniki były stosowane przez długi czas w praktyce klinicznej, zaś w przeszłości przeprowadzono rozległe badania mające na celu ocenę ich toksyczności farmakologicznej. Badania toksyczności farmakologicznej, zarówno po podaniu jednokrotnym, jak i wielokrotnym, na różnych gatunkach zwierząt wykazały, że produkt Sulperazon jest dobrze tolerowany.

U samców i samic szczura, LD<sub>50</sub> po podaniu dożylnym wynosi odpowiednio około 9300 mg/kg mc.

i 8200 mg/kg mc., a po podaniu dootrzewnowym >6000 mg/kg mc.

U samców i samic myszy, LD<sub>50</sub> po podaniu dożylnym wynosi odpowiednio około 6900 mg/kg mc.

i 7400 mg/kg mc., a po podaniu dootrzewnowym wynosi >6000 mg/kg mc.

U suk rasy beagle, LD<sub>50</sub> po podaniu dożylnym wynosi 2000 mg/kg mc.

U młodych szczurów stosowanie cefoperazonu we wszystkich badanych dawkach powodowało występowanie objawów niepożądanych dotyczących jąder. Podawanie podskórne 1000 mg/kg mc./dobę (około 16-krotnie więcej niż średnia dawka dla dorosłego człowieka) powodowało zmniejszenie masy jąder, zahamowanie spermatogenezy, zmniejszenie populacji komórek zarodkowych, wakuolizację cytoplazmy komórek Sertoliego. Stopień uszkodzenia zależał od stosowanej dawki (w zakresie od 100 do 1000 mg/kg mc./dobę); mała dawka powodowała mniejsze zmiany w spermatocytach. Takiego działania nie obserwowano u dorosłych szczurów. Zmiany histologiczne były przemijające przy wszystkich poziomach dawek z wyjątkiem największych. Badania te jednak nie oceniały późniejszego rozwoju czynności rozrodczych u szczurów. Znaczenie wyników tych badań dla ludzi jest nieznane.

Podczas podawania cefoperazonu i sulbaktamu podskórnie noworodkom szczura przez okres jednego miesiąca stwierdzono zmniejszenie masy jąder oraz występowanie niedojrzałych cewek w grupie zwierząt, którym podawano substancje czynne w dawkach (300 mg + 300 mg)/kg mc./dobę.

Nie wiadomo, czy wynik testu miał związek z podawaniem badanego produktu, ponieważ stwierdzono duże różnice osobnicze pod względem stopnia dojrzałości jąder u noworodków szczura, a u zwierząt z grupy kontrolnej także stwierdzono występowanie niedojrzałych jąder. Nie obserwowano takich zjawisk u młodych psów, którym podawano substancje czynne produktu w dawkach ponad 10-krotnie większych od dawek odpowiadających dawkom stosowanym u osobników dorosłych.

Cefoperazon sodowy podawano podskórnie samcom szczurów w dawkach do 1000 mg/kg/dobę przez co najmniej 67 dni oraz samicom szczurów przez co najmniej 14 dni przed kopulacją oraz w okresie ciąży i laktacji. Nie stwierdzono żadnych zaburzeń płodności. Podawanie sulbaktamu w monoterapii w dawkach do 500 mg/kg/dobę lub sulbaktamu w skojarzeniu z cefoperazonem w dawce 500/500 mg/kg/dobę samcom szczurów przez 62 dni przed kopulacją oraz samicom szczurów przez 14 dni przed kopulacją, a następnie kontynuowanie podawania leków przez 7 dni nie powodowało żadnego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie zawiera.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

### Aminoglikozydy

Z powodu niezgodności fizycznej nie należy mieszać roztworu produktu Sulperazon z aminoglikozydami. Jeśli bierze się pod uwagę leczenie skojarzone (patrz punkt 4.1), można je prowadzić w kolejnych krótkotrwałych infuzjach dożylnych używając dwóch cewników dożylnych, które między podaniami leków (produktu Sulperazon i aminoglikozydów) należy przepłukiwać odpowiednim płynem do rozcieńczania. Zaleca się również, aby dawki podawanego produktu Sulperazon były tak rozłożone w ciągu doby, aby odstęp czasu między podaniem produktu Sulperazon a podaniem aminoglikozydu był jak najdłuższy.

### Roztwór mleczanowy Ringera

Ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności, nie należy stosować roztworu mleczanowego Ringera do początkowego rozpuszczenia produktu. Niemniej jednak podczas dwustopniowego procesu rozpuszczania, jeśli do początkowego rozpuszczenia użyje się wody do wstrzykiwań, a do dalszego rozcieńczenia - roztworu mleczanowego Ringera, niezgodność nie występuje (patrz punkt 6.6).

### Lidokaina

Ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności nie należy stosować 2% roztworu chlorowodoru lidokainy do początkowego rozpuszczenia produktu. Niemniej jednak, jeśli do początkowego rozpuszczenia użyje się wody do wstrzykiwań, a do dalszego rozcieńczenia 2% roztworu chlorowodoru lidokainy, niezgodność taka nie występuje (patrz punkt 6.6).

## **6.3 Okres ważności**

Proszek: 2 lata.

Sporządzony roztwór: 24 godziny po rekonstytucji produktu leczniczego.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z bezbarwnego szkła, zabezpieczona silikonowym, szarym, bromobutyłowym, pokrytym teflonem lub EFTE korkiem, zamykanym kapslem aluminiowym z plastikowym wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Fiolki zawierają 500 mg cefoperazonu i 500 mg sulbaktamu (Sulperazon 1 g) lub 1000 mg cefoperazonu i 1000 mg sulbaktamu (Sulperazon 2 g).

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### *Przygotowanie leku*

Sulperazon zawierający cefoperazon i sulbaktam jest dostępny w fiolkach zawierających 1,0 g lub 2,0 g produktu.

| Dawka całkowita [g] | Dawka cefoperazonu i sulbaktamu [g] | Objętość rozpuszczalnika [ml] | Maksymalne stężenie końcowe [mg/ml] |
|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 1,0                 | 0,5 + 0,5                           | 3,4                           | 125 + 125                           |
| 2,0                 | 1,0 + 1,0                           | 6,7                           | 125 + 125                           |

Wykazano, że produkt Sulperazon, który zawiera cefoperazon i sulbaktam jest zgodny z następującymi rozpuszczalnikami: woda do wstrzykiwań, 5% roztwór dekstrozy, 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór dekstrozy w 0,225% roztworze chlorku sodu oraz 5% roztwór dekstrozy w 0,9% roztworze chlorku sodu. Cefoperazon jest zgodny w stężeniach w zakresie 10-250 mg/ml rozpuszczalnika. Sulbaktam jest zgodny w stężeniach w zakresie 5-125 mg/ml rozpuszczalnika.

#### *Roztwór mleczanowy Ringera*

Do początkowego rozpuszczenia produktu należy użyć wody do wstrzykiwań (patrz punkt 6.2).

W dwuetapowym procesie rozpuszczenia, po rozpuszczeniu produktu w wodzie do wstrzykiwań (jak przedstawiono w tabeli powyżej), płyn rozcieńcza się roztworem mleczanowym Ringera do uzyskania stężenia sulbaktamu 5 mg/ml (2 ml roztworu po początkowym rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań w 50 ml lub 4 ml roztworu po początkowym rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań w 100 ml roztworu mleczanowego Ringera).

#### *Lidokaina*

Do początkowego rozpuszczenia produktu należy użyć wody do wstrzykiwań (patrz punkt 6.2). Aby w dwuetapowym procesie rozpuszczania uzyskać stężenie cefoperazonu wynoszące 250 mg/ml lub większe, po rozpuszczeniu produktu w wodzie do wstrzykiwań (jak przedstawiono w tabeli powyżej), płyn rozcieńcza się 2% roztworem lidokainy do uzyskania roztworów zawierających do 250 mg cefoperazonu i 125 mg sulbaktamu na 1 ml w roztworze chlorowodoru lidokainy o stężeniu około 0,5%.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sulperazon 1 g: 10833  
Sulperazon 2 g: 10834

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.04.2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2013 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**