

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

SULCEF 2 g

prášok na injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g cefoperazónu (ako cefoperazón, sodná soľ) a 1 g sulbaktámu (ako sulbaktám, sodná soľ).

Pomocná látka so známym účinkom: SULCEF 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 134,2 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok

Biely až takmer biely prášok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Monoterapia

SULCEF 2 g je indikovaný u dospelých, dospievajúcich a detí na liečbu nasledujúcich infekcií vyvolaných citlivými mikroorganizmami:

- infekcie dýchacích ciest (horných a dolných)
- infekcie močových ciest (horných a dolných)
- peritonitída, cholecystitída, cholangitída a iné intraabdominálne infekcie
- septické stavy
- meningitída
- infekcie kože a mäkkých tkanív
- infekcie kostí a kĺbov
- zápalové ochorenia malej panvy, endometritída, kvapavka a iné infekcie pohlavných orgánov.

##### Kombinovaná terapia

Vzhľadom na široké spektrum účinku lieku SULCEF 2 g môže byť väčšina infekcií adekvátne liečená týmto antibiotikom formou monoterapie. Avšak cefoperazón/sulbaktám možno podávať súčasne aj s inými antibiotikami, ak je takáto kombinácia indikovaná. Ak sa súčasne podávajú aj aminoglykozidy (pozri časť 6.2), treba počas liečby sledovať funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie pre náležité používanie antibakteriálnych liekov.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### Použitie u dospelých a dospievajúcich

Denné odporúčané dávky pre dospelých a dospievajúcich sú:

Pomer cefoperazón/sulbaktám	Cefoperazón /sulbaktám, celková denná dávka (g)	Aktivita sulbaktámu (g)	Aktivita cefoperazónu (g)
1:1	2,0 – 4,0	1,0 – 2,0	1,0 – 2,0

Liek sa má podávať každých 12 hodín v rovnakých dávkach.

Zvyčajná dávka lieku SULCEF 2 g pre dospelých je 2,0 – 4,0 g/deň (t.j. ekvivalent dennej aktivity 1 – 2 g cefoperazónu), podávaných intravenózne alebo intramuskulárne v rovnomerne rozdelených dávkach v intervale 12 hodín.

Pri závažných infekciách nedostatočne reagujúcich na bežné dávkovanie sa môže zvýšiť denná dávka až na 8 g (1:1) cefoperazón/sulbaktámu (čo zodpovedá podaniu 4 g cefoperazónu) podávaných intravenózne v rovnakých čiastkových dávkach po šiestich alebo dvanástich hodinách. Pacienti užívajúci liek s obsahom liečiv v pomere 1:1, môžu dostávať ešte zvlášť dávku cefoperazónu. Odporúčaná maximálna denná dávka sulbaktámu je 4 g (zodpovedá dávke 8 g lieku SULCEF 2 g).

#### Dĺžka liečby u dospelých

- indikácie súvisiace s gynekológiou a pôrodnictvom: 1 - 3 dni
- ostatné indikácie: 5 - 14 dní

#### Porucha funkcie pečene

Pozri časť 4.4.

#### Porucha funkcie obličiek

Dávkovací režim lieku cefoperazón/sulbaktám je potrebné upraviť u pacientov s významným poklesom obličkových funkcií (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min), aby sa zohľadnil znížený klírens sulbaktámu. Pacientom s klírensom kreatinínu v rozmedzí 15 – 30 ml/min sa má podávať sulbaktám v maximálnej dávke 1 g každých 12 hodín (maximálna denná dávka sulbaktámu 2 g), zatiaľ čo pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 15 ml/min sa má podávať maximálne 500 mg sulbaktámu každých 12 hodín (maximálna denná dávka sulbaktámu 1 g). Pri ťažších infekciách môže byť v niektorých prípadoch nutné podať navyše samotný cefoperazón.

Farmakokinetický profil sulbaktámu sa významne mení pri hemodialýze. Počas dialýzy sa plazmatický polčas cefoperazónu mierne skracuje, a preto má dávkovacia schéma rešpektovať rozvrh dialýz.

#### Starší pacienti

Pozri časť 5.2.

### Pediatrická populácia do 12 rokov

Odporúčaná denná dávka lieku cefoperazón/sulbaktám u detí je:

Pomer cefoperazón/sulbaktám	Cefoperazón/sulbaktám, celková denná dávka (mg/kg/deň)	Aktivita sulbaktámu (mg/kg/deň)	Aktivita cefoperazónu (mg/kg/deň)
1:1	40 – 80	20 – 40	20 – 40

Liek sa má podávať každých 6 až 12 hodín v rovnakých dávkach.

V prípade vážnych alebo refraktérnych infekcií môžu sa tieto dávky zvýšiť až na 160 mg/kg/deň pri pomere 1:1. Liek sa má podávať v dvoch až štyroch rovnakých dávkach (pozri časti 4.4 a 5.3).

### Dávkovanie u novorodencov

U novorodencov v prvom týždni života je potrebné podávať liek v intervale 12 hodín. Maximálna denná dávka sulbaktámu v pediatrickej praxi nemá byť vyššia ako 80 mg/kg/deň. V prípadoch, keď je nevyhnutné podávať dávku cefoperazónu vyššiu ako 80 mg/kg/deň, je potrebné pridať samostatne cefoperazón (pozri časť 4.4).

### Dĺžka liečby v pediatrickej populácii

- u všetkých indikácií sa dĺžka liečby pohybuje v rozpätí 3 - 15 dní

### Spôsob podávania

#### Intravenózne podanie

##### *Intermitentná infúzia*

Pri príprave intermitentnej infúzie sa musí každá injekčná liekovka lieku SULCEF 2 g pred použitím rozpustiť s primeraným množstvom rozpúšťadla (pozri časť 6.6). Vhodnými rozpúšťadlami sú 5 % roztok glukózy vo vode, 0,9 % (9 g/l) izotonický injekčný roztok chloridu sodného alebo sterilná voda na injekcie a doplniť rovnakým roztokom tak, aby vzniklo 20 ml roztoku, ktorý sa podáva 15 až 60 minút.

Ringerov roztok s mliečnanom sodným je vhodné vehikulum na intravenóznú infúziu, nie však na začiatkové rozpustenie prášku (pozri časti 6.2 a 6.6).

##### *Intravenózna injekcia*

Obsah liekoviek určených na intravenózne podávanie formou injekcie sa má riediť rovnako ako bolo vyššie uvedené, pričom doba podávania má byť minimálne tri minúty.

#### Intramuskulárne podanie

Lidokaínium-chlorid 2 % je vhodné vehikulum na intramuskulárne podávanie, nie však na začiatkové rozpustenie prášku (pozri časti 6.2 a 6.6).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na ktorúkoľvek zložku tohto lieku alebo na iné liečivá z rovnakej triedy alebo u pacientov, u ktorých sa preukázala závažná precitlivosť na betalaktámové antibiotiká (pozri časť 4.4)

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Hypersenzitivita

U pacientov, ktorí užívajú betalaktámové antibiotiká alebo cefalosporíny, vrátane cefoperazón/sulbaktámu, boli popísané ťažké a ojedinele dokonca fatálne reakcie z precitlivenosti (anafylaktické reakcie). Vznik takejto reakcie je pravdepodobnejší u jedincov s anamnézou precitlivenosti na väčšie množstvo rôznych alergénov.

Pred začatím liečby liekom SULCEF 2 g je potrebné starostlivo preskúmať, či mal pacient predchádzajúce reakcie z precitlivenosti na cefalosporíny, penicilíny alebo iné liečivá (pozri časť 4.3 Kontraindikácie). Antibiotiká sa majú podávať s opatrnosťou každému pacientovi, ktorý preukázal určitú formu alergie, najmä na liečivá.

Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú okamžitú terapiu adrenalínom. V prípade potreby sa indikuje podanie kyslíka, intravenózných kortikoidov a uvoľnenie dýchacích ciest vrátane intubácie (pozri časť 4.8).

U pacientov užívajúcich cefoperazón/sulbaktám boli hlásené závažné a ojedinele smrteľné kožné reakcie ako toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a exfoliatívna dermatitída. Ak dôjde k závažnej kožnej reakcii, treba podávanie lieku ukončiť a začať s príslušnou liečbou (pozri časť 4.8).

##### Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Cefoperazón sa v značnej miere vylučuje žlčou. U pacientov s ochoreniami pečene a/alebo s obštrukciou žlčovéhoodu sa predlžuje plazmatický polčas cefoperazónu a zvyšuje sa jeho vylučovanie obličkami. Terapeutická koncentrácia cefoperazónu v žlči sa však dosahuje aj pri ťažkej hepatálnej dysfunkcii a plazmatický polčas sa v takomto prípade predlžuje iba dvoj- až štvornásobne.

Úpravu dávkovania treba urobiť u pacientov so závažnou obštrukciou žlčovéhoodu, so závažným ochorením pečene alebo u pacientov, u ktorých je súčasne s niektorým z uvedených stavov prítomná aj obličková nedostatočnosť.

Pokiaľ sa u pacientov súčasne vyskytuje hepatálna aj renálna dysfunkcia, treba monitorovať plazmatické koncentrácie cefoperazónu a podľa potreby upraviť dávkovanie. Bez prísneho monitorovania koncentrácií v sére nemá dávka v týchto prípadoch prekročiť 2 g cefoperazónu denne.

##### Všeobecne

Pri liečbe cefoperazónom/sulbaktámom boli hlásené závažné prípady hemorágie vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Zvýšené riziko je u pacientov s nevyhovujúcou diétou, malabsorpčnými stavmi a u pacientov, ktorí sú dlhodobo závislí na parenterálnej výžive a u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulačnú liečbu. Týchto pacientov je potrebné sledovať kvôli príznakom krvácania, trombocytopenie a hypoprotrombinémie. V prípade pretrvávajúceho krvácania bez iného identifikovaného vysvetlenia je potrebné cefoperazón/sulbaktám vysadiť. Počas dlhodobej terapie cefoperazón/sulbaktámom sa môže podobne ako pri podávaní iných antibiotík, objaviť nežiaduce premnoženie rezistentných kmeňov. Pacienti majú byť preto aj z tohto hľadiska počas liečby starostlivo sledovaní. Podobne ako pri ostatných systémovo vysoko účinných liekoch aj v tomto prípade sa odporúča pravidelne kontrolovať, či pri dlhšej liečbe nedochádza k poruchám funkcie niektorých orgánových systémov, najmä obličiek, pečene a hematopoetického systému. Toto sledovanie je obzvlášť dôležité u novorodencov, predovšetkým predčasne narodených a u dojčiat.

Po užívaní takmer všetkých antibiotík, vrátane cefoperazón/sulbaktámu, boli hlásené hnačky súvisiace s *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhea). Stupeň závažnosti týchto hnačiek môže byť od miernych hnačiek až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu črevnú flóru a má za následok nadmerný rast *C. difficile*.

*C. difficile* produkuje toxíny A a B, ktoré napomáhajú rozvoju CDAD. Hypertoxín produkovaný kmeňmi *C. difficile* spôsobuje zvýšenú morbiditu a mortalitu, tieto infekcie môžu byť odolné na liečbu

antibiotikami a môžu vyžadovať kolektómiu. U všetkých pacientov, u ktorých sa po užívaní antibiotík objaví hnačka, treba myslieť na CDAD. Dôležitá je najmä podrobná anamnéza, keďže výskyt CDAD sa hlásil aj viac ako 2 mesiace od užívania antibiotika (pozri časť 4.8).

#### Pediatrická populácia

Cefoperazón/sulbaktám bol účinný aj u dojčiat. Jeho podávanie nedonoseným deťom a novorodencom sa podrobnejšie neštudovalo. Preto pred jeho podaním novorodencom a nedonoseným deťom treba starostlivo zvážiť pomer očakávaného prospechu a možných rizík liečby (pozri časť 5.3).

Cefoperazón nevytesňuje bilirubín z väzby na plazmatické proteíny u novorodencov s kernikterom.

#### Informácie o pomocných látkach

SULCEF 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 134,2 mg sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 6,7% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka 8 g (t.j. 4 g cefoperazónu a 4 g sulbaktámu) (pozri časť 4.2) by viedla k príjmu 536,8 mg sodíka, čo zodpovedá 26,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka. Tento liek je považovaný za liek s vysokým obsahom sodíka. Obsah sodíka v tomto lieku sa musí vziať do úvahy predovšetkým pri podávaní pacientom na diéte s kontrolovaným obsahom soli.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Alkohol

Ak sa počas liečby cefoperazónom alebo do piatich dní po nej konzumoval alkohol, boli opísané reakcie, ktoré boli charakterizované návalmi tepla, potením, bolesťami hlavy a tachykardiou. Podobná reakcia bola zaznamenaná aj u iných cefalosporínov. Pacient má byť preto poučený o nepožívaní alkoholických nápojov počas liečby cefoperazón/sulbaktámom. Pacientom, ktorí potrebujú umelú enterálnu alebo parenterálnu výživu, sa nemajú počas liečby podávať roztoky, ktoré obsahujú etanol.

#### Interakcie laboratórnych výsledkov

Pri stanovení glukózy v moči Benediktovým alebo Fehlingovým roztokom môže vzniknúť falošne pozitívna reakcia.

#### Aminoglykozidy

Cefalosporíny môžu zvýšiť nefrotoxický účinok aminoglykozidov. Zvýšené monitorovanie sa vyžaduje u pacientov dostávajúcich súbežne aminoglykozidy aj cefalosporíny, z dôvodu nefrotoxicity.

#### Antikoagulanciá (antagonisty vitamínu K)

Cefoperazón môže zvýšiť antikoagulačný účinok antagonistov vitamínu K vrátane warfarínu. Je potrebné monitorovať zvýšené hodnoty INR a parametrov krvácanosti, ak sa antagonist vitamínu K používa v kombinácii s cefoperazónom.

#### Živé očkovacie látky

Antibiotiká môžu zabrániť množeniu kmeňa v očkovacej látke, ktorý je potrebný na vyvolanie imunitnej odpovede a tak môžu znížiť terapeutický účinok očkovacej látky. Pokiaľ je to relevantné, vyhnite sa súbežnému používaniu živých oslabených očkovacích látok a antibiotík.

#### Hnačka

Pri používaní takmer všetkých antibakteriálnych látok, vrátane cefoperazónu, bola hlásená hnačka spojená s *Clostridium difficile*. Terapeutická účinnosť perorálnych a rektálnych liekov môže byť znížená v súvislosti s rozvojom hnačky spôsobenej cefoperazónom.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Sledovanie vplyvu na reprodukciu u potkanov s dávkami až 10-krát vyššími ako tie, ktoré sa používajú u ľudí, neprinieslo dôkazy o teratogénnom účinku. Sulbaktám a cefoperazón prenikajú placentárnou bariérou. Adekvátne a kontrolované štúdie u tehotných žien nie sú k dispozícii. Vzhľadom na fakt, že reprodukčné štúdie na zvieratách nie vždy odrážajú reakciu u ľudí, má sa tento liek používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

### Dojčenie

Do materského mlieka sa vylučuje len veľmi malé množstvo sulbaktámu a cefoperazónu. I keď vylučovanie obidvoch liečiv do materského mlieka je veľmi malé, musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť/vyhnúť sa liečbe cefoperazón/sulbaktámom, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klinické skúsenosti s cefoperazón/sulbaktámom ukazujú, že je nepravdepodobné, aby ovplyvňoval schopnosť pacienta viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Cefoperazón/sulbaktám sa vo všeobecnosti znáša veľmi dobre. Väčšina nežiaducich účinkov je len ľahkého alebo stredne ťažkého stupňa a pacient ich dobre toleruje aj pri pokračovaní v liečbe.

V klinických štúdiách (komparatívnych a nekomparatívnych) a po uvedení lieku na trh sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky. Všetky nežiaduce reakcie sú zoradené podľa databázy triedy orgánových systémov podľa MedDRA. V rámci každej skupiny podľa frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka nežiaducich účinkov**

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia † Neutropénia † Pozitívny priamy Coombsov test † Znížený hemoglobín † Znížený hematokrit † Trombocytopénia †	Koagulopatia* Eozinofília †		Hypoprotrombinémia*
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok *§ Anafylaktická reakcia *§ Anafylaktoidná reakcia§ vrátane šoku* Precitlivenosť *§
Poruchy nervového systému			Bolesť hlavy	

### Tabuľka nežiaducich účinkov

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy ciev				Hemorágia* (vrátane smrteľnej) Vaskulitída* Hypotenzia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Hnačka Nauzea Vracanie		Pseudomembranózna kolitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená alanínaminotransferáza † Zvýšená aspartátaminotransferáza † Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi †	Zvýšený bilirubín v krvi †		Žltáčka*
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Pruritus Žihľavka	Toxická epidermálna nekrolýza *§ Stevensov-Johnsonov syndróm *§ Exfoliatívna dermatitída *§ Makulopapulózna vyrážka*
Poruchy obličiek a močových ciest				Hematúria*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Flebitída v mieste infúzie, bolesť v mieste injekcie, pyrexia, zimnica	

Kategórie Rady medzinárodných organizácií lekárskeho vied (CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences) III: Veľmi časté ≥ 1/10 (≥ 10%); časté: ≥ 1/100 až < 1/10 (≥ 1% a < 10%); menej časté: ≥ 1/1 000 až < 1/100 (≥ 0,1% a < 1%); neznáme: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

\*Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení lieku na trh. †Pri výpočte frekvencií nežiaducich udalostí týkajúcich sa laboratórných abnormalít boli zahrnuté všetky dostupné laboratórne hodnoty vrátane osôb s východiskovými abnormalitami. Tento konzervatívny prístup bol použitý preto, lebo nespracované údaje neumožnili odlišiť podskupinu pacientov s východiskovými abnormalitami, ktorí mali významné laboratórne zmeny súvisiace s liečbou od pacientov s východiskovými abnormalitami, ktorí nemali významné laboratórne zmeny súvisiace s liečbou.

Pre leukocyty, neutrofil, trombocyty, hemoglobín a hematokrit sa zaznamenali abnormality len v štúdiách. Zvýšenia a poklesy nie sú rozlišované.

§: Hlásené boli úmrtia.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

### **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

Je málo dostupných informácií o akútnej humánnej toxicite cefoperazónu a sulbaktámu. Pri predávkovaní možno očakávať prejavy, ktoré sú principiálne zhoršením nežiaducich účinkov uvedených v písomnej informácii pre používateľa. Treba brať do úvahy skutočnosť, že vysoká koncentrácia  $\beta$ -laktámových antibiotík v cerebrospinálnom moku môže vyvolať neurologické príznaky, vrátane kŕčov.

#### Liečba

Pokyny na dávkovanie sa majú dôkladne dodržiavať, aby sa zabránilo predávkovaniu. Liečba má byť podľa klinického stavu pacienta podporná a symptomatická. Nie je známe špecifické antidotum.

Pretože cefoperazón a sulbaktám sa dajú odstrániť z cirkulácie hemodialýzou, možno tento postup použiť na zvýšenie eliminácie lieku u predávkovaného pacienta s poruchou renálnych funkcií.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, cefalosporíny tretej generácie.

ATC kód: J01DD62

Antibakteriálnou zložkou kombinácie cefoperazón/sulbaktámu je cefoperazón, cefalosporín tretej generácie, ktorý pôsobí na citlivé mikroorganizmy vo fáze aktívneho delenia inhibíciou biosyntézy mukopeptidov bunkovej steny.

Sulbaktám má vlastný antibakteriálny účinok len na kmene *Neisseriaceae* a *Acinetobacter*. Avšak biochemické štúdie s nebunkovými bakteriálnymi systémami ukázali, že účinkuje ako ireverzibilný inhibítor najdôležitejších betalaktamáz produkovaných kmeňmi rezistentnými na betalaktámové antibiotiká.

Schopnosť sulbaktámu zabrániť deštrukcii cefalosporínov a penicilínov rezistentnými mikroorganizmami bola potvrdená v štúdiách, v ktorých sa použili rezistentné kmene na tieto antibiotiká. Sulbaktám mal výrazný synergický efekt pri súčasnom podávaní s penicilínmi a cefalosporínmi. Sulbaktám má schopnosť viazať sa na niektoré bielkoviny viažuce penicilíny, preto niektoré kmene, ktoré sú citlivé na samotný cefoperazón, sú ešte citlivejšie na cefoperazón/sulbaktám.

Kombinácia cefoperazónu a sulbaktámu je účinná proti všetkým mikroorganizmom citlivým na cefoperazón, ale okrem toho má aj synergický účinok (až 4-násobné zníženie MIC pri kombinácii zložiek oproti MIC pre jednotlivé komponenty) na rôzne mikroorganizmy, a to predovšetkým na:

*Haemophilus influenzae*

*Bacteroides* spp.

*Staphylococcus* spp.

*Acinetobacter calcoaticus*

*Enterobacter aerogenes*

*Escherichia coli*

*Proteus mirabilis*



*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*Citrobacter diversus*

Kombinácia cefoperazónu a sulbaktámu je *in vitro* účinná na široké spektrum klinicky významných mikroorganizmov, ako sú:

Grampozitívne mikroorganizmy

*Staphylococcus aureus* (kmene produkujúce a neprodukujúce penicilinázu)

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pneumoniae* (predtým *Diplococcus pneumoniae*)

*Streptococcus pyogenes* (skupina A betahemolytických streptokokov)

*Streptococcus agalactiae* (skupina B betahemolytických streptokokov)

Väčšina ostatných kmeňov betahemolytických streptokokov

Veľa kmeňov *Streptococcus faecalis* (enterokoky)

Gramnegatívne mikroorganizmy

*Escherichia coli*

*Klebsiella* spp.

*Enterobacter* spp.

*Citrobacter* spp.

*Haemophilus influenzae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Morganella morganii* (predtým *Proteus morganii*)

*Providencia rettgeri* (predtým *Proteus rettgeri*)

*Providencia* spp.

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

*Salmonella* a *Shigella* spp.

*Pseudomonas aeruginosa* a niektoré ďalšie kmene *Pseudomonas* spp.

*Acinetobacter calcoaceticus*

*Neisseria meningitidis*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Bordetella pertussis*

*Yersinia enterocolitica*

Anaeróbne mikroorganizmy

Gramnegatívne paličky (vrátane *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp. a ostatné kmene *Bacteroides* spp.)

Grampozitívne a gramnegatívne koky (vrátane *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* a *Veillonella* spp.)

Grampozitívne paličky (vrátane *Clostridium Eubacterium* a *Lactobacillus* spp.)

Pre cefoperazón/sulbaktám sa stanovili nasledujúce rozsahy citlivosti:

<b>Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC)</b> <b>(µg/ml - vyjadrené ako koncentrácia cefoperazónu)</b>	
Citlivý	≤ 16
Stredne citlivý	17 – 63
Rezistentný	≥ 64

<b>Citlivosť podľa veľkosti diskovej zóny mm (Kirby-Bauer)</b>	
Citlivý	≥ 21
Stredne citlivý	16 – 20
Rezistentný	≤ 15

Na stanovenie MIC treba použiť sériu riedení cefoperazón/sulbaktámu v pomere 1:1 pri použití dilučnej metódy v bujóne alebo agare. Odporúča sa použiť disk citlivosti obsahujúci 30 µg sulbaktámu a 75 µg cefoperazónu. "Citlivý" v laboratórnej správe znamená, že infekčný mikroorganizmus bude pravdepodobne reagovať na liečbu cefoperazón/sulbaktámom a "rezistentný", že nebude reagovať. "Stredne citlivý" znamená, že mikroorganizmus bude citlivý na cefoperazón/sulbaktám vo vyššej dávke alebo, keď je infekcia obmedzená na tkanivá a tekutiny, kde sa dá dosiahnuť vysoká koncentrácia antibiotika.

Odporúčané kvalitatívne kontrolné limity na diskoch citlivosti pre cefoperazón/sulbaktám v pomere 75 µg/ 30 µg:

<b>KONTROLNÝ KMEŇ</b>	<b>VEĽKOSŤ ZÓNY (mm)</b>
<i>Acinetobacter</i> spp. ATCC 43498	26 – 32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	22 – 28
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	27 – 33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	24 – 30

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Približne 25 % cefoperazónu a 84 % sulbaktámu podaného vo forme SULCEF 2 g sa vylučuje obličkami. Väčšina zvyšnej dávky cefoperazónu sa vylučuje do žlče. Po podaní cefoperazón/sulbaktámu je priemerná hodnota polčasu pre sulbaktám približne 1 hodina a pre cefoperazón 1,7 hodiny. Sérové hladiny sú proporcionálne podanej dávke. Tieto hodnoty sú zhodné so skôr publikovanými hodnotami jednotlivo podávaných látok.

Priemerné hodnoty maximálnych koncentrácií cefoperazónu a sulbaktámu po intravenóznom podaní cefoperazón/sulbaktámu v dávke 2 g (1 g cefoperazónu, 1 g sulbaktámu) počas 5 minút boli 236,8 µg/ml

a 130,2 µg/ml. Tento rozdiel odráža väčší distribučný objem sulbaktámu ( $V_d = 18,0 - 27,6$  l) v porovnaní s cefoperazónom ( $V_d = 10,2 - 11,3$  l).

Po intramuskulárnom podaní lieku cefoperazón/sulbaktám v dávke 1,5 g (1 g cefoperazónu, 0,5 g sulbaktámu) sa maximálne sérové koncentrácie sulbaktámu a cefoperazónu dosahujú v rozpätí 15 minút až 2 hodiny po podaní. Priemerné hodnoty maximálnych sérových koncentrácií sú 64,2 µg/ml pre cefoperazón a 19,0 µg/ml pre sulbaktám.

Tak sulbaktám, ako aj cefoperazón prenikajú veľmi dobre do telesných tkanív a tekutín vrátane žlče, žlčníka, kože, apendixu, vaječovodu, vaječnikov, maternice a pod.

Nezistili sa žiadne farmakokinetické liekové interakcie medzi sulbaktámom a cefoperazónom pri ich súčasnom podávaní vo forme kombinovaného lieku cefoperazón/sulbaktám.

Po opakovanom podávaní v intervaloch 8 – 12 hodín nedošlo vo farmakokinetike ani u jednej zo zložiek tohto lieku k významnej zmene a nepozorovala sa ani kumulácia liečiv.

#### Osobitné skupiny

##### Porucha funkcie pečene

Pozri časť 4.4.

##### Porucha funkcie obličiek

Pri podaní cefoperazón/sulbaktámu u pacientov s rôznym stupňom renálnych funkcií významne koreloval celkový telový klírens sulbaktámu so stanoveným klírensom kreatinínu. U funkčne anefrických pacientov bol signifikantne dlhší polčas sulbaktámu (priemerne 6,9 a 9,7 hodín v rôznych štúdiách). Hemodialýza signifikantne menila polčas, celkový telový klírens a distribučný objem sulbaktámu. Nepozorovali sa žiadne signifikantné zmeny vo farmakokinetike cefoperazónu u pacientov s renálnym zlyhávaním.

##### Starší pacienti

Farmakokinetika lieku cefoperazón/sulbaktám sa študovala aj u starších osôb s renálnou insuficienciou a zníženou funkciou pečene. Plazmatický polčas tak pri sulbaktáme, ako aj pri cefoperazóne sa u týchto pacientov v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi predĺžil, klírens poklesol a distribučný objem sa zväčšil. Farmakokinetika sulbaktámu veľmi dobre korelovala so stupňom poruchy funkcie obličiek a farmakokinetika cefoperazónu naopak so stupňom poškodenia pečene.

##### Pediatrická populácia

Štúdie u detí nepreukázali nijaké významné zmeny farmakokinetiky ani jednej zo zložiek lieku v porovnaní s hodnotami zistenými u dospelých. Priemerné hodnoty plazmatického polčasu sa u detských pacientov pohybujú v rozmedzí 0,91 – 1,42 hodiny pre sulbaktám a 1,44 – 1,88 hodiny pre cefoperazón.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Pediatrická populácia

Cefoperazón mal vo všetkých testovaných dávkach nežiaduce účinky na testes u prepubertálnych potkanov. Subkutánne podanie 1 000 mg/kg/deň (približne 16-násobok priemernej dávky pre dospelého človeka) viedlo ku zníženiu hmotnosti testes, zabrzdeniu spermatogenézy, redukcii zárodočnej bunkovej populácie a vakuolizácii cytoplazmy v Sertolihových bunkách. Závažnosť poškodení bola závislá od dávky v rozsahu od 100 do 1 000 mg/kg/deň; nízka dávka spôsobovala menší pokles spermatocytov. Tento efekt sa nepozoroval u dospelých potkanov. Histologicky sa potvrdila reverzibilita poškodení pri všetkých dávkach okrem najvyšších. V štúdiách na potkanoch sa však nevyhodnocoval nasledujúci vývoj reprodukčných funkcií. Vzťah týchto nálezov k človeku nie je známy.

Ak sa cefoperazón/sulbaktám (1:1) aplikoval subkutánne novorodeným potkanom počas 1 mesiaca, pozorovalo sa zníženie hmotnosti testes a nezrelé tubuly v skupinách po dávke 300 + 300 mg/kg/deň.

Vzhľadom k veľkej individuálnej variabilite stupňa testikulárneho dozrievania u mladých potkanov, a pretože nezrelé testes sa našli aj v kontrolnej skupine, je vzťah týchto zmien k skúmanému lieku neistý. Takéto nálezy sa nezistili u mladých psov pri dávkach prekračujúcich 10-násobok priemernej dávky pre dospelého človeka.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne

### 6.2 Inkompatibility

#### Aminoglykozidy

Roztok cefoperazón/sulbaktámu sa nemá priamo miešať s roztokmi aminoglykozidov pre vzájomnú fyzikálnu inkompatibilitu. Ak sa uvažuje o kombinovanej liečbe cefoperazón/sulbaktámu s aminoglykozidom (pozri časť 4.1), možno ju vykonať podaním samostatných intravenózných infúzií pre každý liek po sebe, kedy sa použijú samostatné intravenózne súpravy (hadičky). Medzi podaním jednotlivých infúzií je nutné spojovaciu hadičku napojenú priamo na ihlu alebo i.v. katéter prepláchnuť povoleným rozpúšťadlom. Tiež sa navrhuje dávky cefoperazón/sulbaktámu v priebehu dňa časovo čo najviac vzdialiť od podávania aminoglykozidu.

#### Ringerov roztok s mliečnanom sodným

Počiatočnému rozpusteniu prášku Ringerovým roztokom s mliečnanom sodným sa treba vyhnúť nakoľko táto zmes je inkompatibilná. Avšak pri dvoj krokovom riedení zahrňujúcom počiatočné rozpustenie vo vode na injekcie možno takúto zmes v druhom kroku ďalej riediť Ringerovým roztokom s mliečnanom sodným na kompatibilnú zmes (pozri časť 6.6).

#### Lidokaín

Počiatočnému rozpusteniu prášku 2 % lidokaínium-chloridom sa treba vyhnúť nakoľko táto zmes je inkompatibilná. Avšak pri dvoj krokovom riedení zahrňujúcom počiatočné rozpustenie vo vode na injekcie možno takúto zmes v druhom kroku ďalej riediť s 2 % lidokaínium-chloridom na kompatibilnú zmes (pozri časť 6.6).

SULCEF 2 g ďalej nie je kompatibilný s nikardipínom, ondansetrónom, perfenazínom, prometazínom, protamínom, vinorelbínom, filgrastínom, amifostínom.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii: 2 hodiny.

Z mikrobiologického hľadiska, ak rekonštitúcia nebola urobená za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, má byť liek použitý okamžite. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania rekonštituovaného lieku sú v zodpovednosti užívateľa.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituované roztoky sú stabilné 2 hodiny pri teplote 25 °C.

Všetky nepoužité roztoky sa po 2 hodinách musia zlikvidovať.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla s menovitým objemom 20 ml, gumová zátka, hliníkový uzáver, škatuľka.

Veľkosť balenia: 1, 10, 25, 50 a 100 injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Rozpustenie prášku

SULCEF 2 g (cefoperazón/sulbaktám) je dostupný v injekčných liekovkách obsahujúcich 2,0 g prášku.

Celková dávka (g)	Dávkový ekvivalent sulbaktám + cefoperazón (g)	Objem rozpúšťadla (ml)	Max. konečná koncentrácia (mg/ml)
2,0	1,0 + 1,0	6,7	125 + 125

SULCEF 2 g je kompatibilný s týmito rozpúšťadlami: vodou na injekcie, 5 % glukózou, 0,9 % (9 g/l) izotonickým roztokom chloridu sodného, 5 % glukózou v 0,225 % fyziologickom roztoku chloridu sodného a 5 % glukózou v 0,9 % (9 g/l) izotonickom roztoku chloridu sodného. Cefoperazón je kompatibilný s vyššie uvedenými rozpúšťadlami pri koncentráciách v rozmedzí od 10 - 250 mg/ml. Sulbaktám je kompatibilný s vyššie uvedenými rozpúšťadlami pri koncentráciách v rozmedzí od 5 - 125 mg/ml.

Počiatočným objemom rozpúšťadla 6,7 ml sa dosiahne počiatočná rekonstituovaná koncentrácia 125 mg/ml pre každú aktívnu zložku, ktorá sa následne môže ďalej riediť až do dosiahnutia požadovanej koncentrácie pre i.v. podanie.

### Ringerov roztok s mliečnanom sodným

Na počiatočné rozpustenie prášku sa má použiť sterilná voda na injekcie (pozri časť 6.2). Je potrebné dvojkrokové riedenie, pri ktorom použijeme sterilnú vodu na injekcie (6,7 ml pozri v tabuľke vyššie), ďalej riedime Ringerovým roztokom s mliečnanom sodným až po koncentráciu sulbaktámu a cefoperazónu 5 mg/ml (2 ml z prvého zriedeného roztoku riedime v 50 ml Ringerovho roztoku s mliečnanom sodným alebo 4 ml riedime v 100 ml Ringerovho roztoku s mliečnanom sodným).

### Lidokaín

Na počiatočné rozpustenie prášku sa má použiť sterilná voda na injekcie (pozri časť 6.2).

Na dosiahnutie koncentrácie 125 mg/ml cefoperazónu a 125 mg/ml sulbaktámu sa vyžaduje dvojkrokové riedenie, pri ktorom použijeme sterilnú vodu na injekcie (6,2 ml), následne riedime 2 % lidokaínom (1,4 ml) na roztok obsahujúci približne 125 mg cefoperazónu a 125 mg sulbaktámu v ml v približne 8 ml 0,5 % roztoku lidokaínium-chloridu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

## 8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

15/0297/13-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. júla 2013

Schválený text k rozhodnutiu o predĺžení, ev.č.: 2017/05465-PRE  
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/02162-Z1B

Dátum posledného predĺženia registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2022