

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sulcef 1000 mg/1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține cefoperazonă 1 g sub formă de cefoperazonă sare de sodiu și sulbactam 1 g sub formă de sulbactam sare de sodiu.

Excipient cu efect cunoscut: 5,4 mmoli (124,55 mg) sodiu

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă /perfuzabilă

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Sulcef este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene determinate de microorganisme sensibile la asocierea cefoperazonă și sulbactam. (vezi pct.5.1):

Infecții intraabdominale (inclusiv colecistite, angiolite, peritonite),

Infecții de tract urinar,

Infecții cutanate și ale țesuturilor moi,

Infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare,

Septicemie,

Infecții ginecologice (inclusiv boală inflamatorie pelvină și endometrite)

Sulcef poate fi administrat preoperator pentru a scădea frecvența infecțiilor postoperatorii la nivelul plăgii, la pacienții cu intervenții chirurgicale abdominale sau pelvine (caz în care există risc de infecție peritoneală).

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

Se recomandă efectuarea antibiogramei înainte de inițierea tratamentului, deși tratamentul poate fi început înainte ca rezultatele antibiogramei să fie disponibile.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

### *Doze*

#### *Adulți și adolescenți*

Doza uzuală recomandată este de 2-4 g Sulcef pe zi, în funcție de tipul și severitatea infecției. Această doză corespunde la 1-2 g cefoperazonă și 1-2 g sulbactam pe zi.

Doza trebuie administrată fracționat, în 2 prize egale, la interval de 12 ore.

În infecții severe sau refractare, se crește doza până la 8 g Sulcef (adică 4 g cefoperazonă și 4 g sulbactam).

Doza maximă zilnică recomandată de sulbactam este de 4 g.

Durata tratamentului este de 7 zile, dar în infecții severe poate fi prelungită până la 14 zile.

Pentru prevenția infecțiilor chirurgicale se vor administra 2 g Sulcef în perioada de inducere a anesteziei, ceea ce asigură un timp suficient pentru realizarea în timpul intervenției chirurgicale a concentrației plasmatică și tisulare eficace. Doza se poate repeta la interval de 12 ore; în general, administrarea Sulcef se întrerupe după 24 de ore de la intervenția chirurgicală, cu excepția cazurilor în care medicamentul este indicat pentru tratamentul curativ al infecțiilor.

#### *Copii*

Doza uzuala este de 40-80 mg/kg și zi administrată în 2-4 prize egale.

În infecțiile severe doza poate fi crescută la 160 mg/kg și zi. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 80 mg sulbactam/kg și zi.

Nou-născuți (0-7 zile): 40-80 mg/kg și zi, la fiecare 12 ore. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 40 mg sulbactam/kg și zi.

#### *Vârșnici*

În mod normal sunt recomandate aceleași doze ca la adulți. În caz de insuficiență renală sau hepatică se vor lua în considerare recomandările de mai jos.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu o scădere marcată a funcției renale (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) trebuie ajustată schema de administrare a combinației cefoperazonă/sulbactam, pentru a compensa clearance-ul redus al sulbactamului. Pacienților cu clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min trebuie să li se administreze o doză maximă de 1 g sulbactam, la interval de 12 ore (doza maximă zilnică este de 2 g sulbactam), în timp ce pacienților cu clearance al creatininei < 15 ml/min, trebuie să li se administreze o doză maximă de 500 mg sulbactam la interval de 12 ore (doza maximă zilnică este de 1 g sulbactam).

Profilul farmacocinetic al sulbactamului este afectat semnificativ de hemodializă. În timpul hemodializei, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cefoperazonei este ușor redus. Ca urmare, administrarea trebuie programată după dializă.

#### *Insuficiență hepatică*

În insuficiența hepatică severă poate fi necesară scăderea dozei. În cazul afectării concomitente a funcției renale și hepatice trebuie monitorizată periodic concentrația plasmatică a cefoperazonei și la nevoie, doza trebuie ajustată. În aceste situații, doza de cefoperazonă nu trebuie să depășească 2 g pe zi fără o monitorizare atentă a concentrațiilor plasmatică.

#### *Mod de administrare*

Sulcef 1000 mg/1000 mg se administrează fie intramuscular profund, fie intravenos în perfuzie intermitentă, în decurs de 15-30 minute sau în perfuzie continuă. Nu se recomandă administrarea intravenoasă în bolus.

Pentru informații referitoare la reconstituirea/diluarea soluției înainte de administrare și a eventualelor incompatibilități vezi pct. 6.6 și 6.2.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la cefoperazonă, la alte antibiotice beta-lactamice sau la sulbactam sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de începerea tratamentului cu cefoperazonă se va face o anamneză atentă pentru evidențierea antecedentelor de hipersensibilitate la cefalosporine, peniciline sau alte antibiotice beta-lactamice deoarece o eventuală reacție alergică poate fi de mare gravitate (inclusiv șoc anafilactic potențial letal). Apariția oricărei reacții alergice impune oprirea tratamentului. Poate fi necesară efectuarea unui tratament adecvat pentru combaterea simptomelor reacției anafilactice: administrarea de adrenalină, glucocorticoizi intravenos și tratamentul insuficienței respiratorii.

Cefalosporinele în doze mari trebuie administrate cu precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente nefrotoxice, cum sunt aminoglicozide sau diuretice puternice (cum este furosemida), deoarece această asocieră poate afecta funcția renală.

În cazul obstrucției biliare severe, afecțiunilor hepatice severe sau al coexistenței acestora cu disfuncția renală, poate fi necesară modificarea dozelor.

Utilizarea necorespunzătoare a cefoperazonei, similar altor antibiotice, poate duce la selecționarea unor tulpini bacteriene rezistente.

Foarte rar, în timpul tratamentului, poate să apară diaree severă și persistentă; în acest caz se impune întreruperea administrării antibioticului. Dacă simptomatologia persistă trebuie suspectată colita pseudomembranoasă; în această situație se recomandă efectuarea colonoscopiei pentru confirmarea diagnosticului și instituirea tratamentului specific. Cefoperazona trebuie administrată cu prudență la pacienții cu antecedente de tulburări gastro-intestinale, îndeosebi colită.

La administrarea cefoperazonei/sulbactamului au fost raportate cazuri grave de hemoragie, inclusiv decese. Printre persoanele expuse riscului se numără pacienții cu un regim alimentar necorespunzător, stări de malabsorbție și pacienții cu un regim prelungit de alimentație pe cale intravenoasă. La acești pacienți trebuie monitorizat timpul de protrombină, administrându-se vitamina K exogenă conform indicațiilor. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor de hemoragie, trombocitopenie și hipoprotrombinemie. Administrarea cefoperazonei/sulbactamului trebuie întreruptă dacă se decelează hemoragie persistentă și nu se identifică explicații alternative.

#### Copii și adolescenți

Administrarea de cefoperazonă în icterul fiziologic al nou-născuților poate determina creșterea riscului de apariție a encefalopatiei bilirubinice.

În timpul tratamentului pe termen lung și în doze mari se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, hepatice și hemoleucogramei (vezi pct. 4.8).

Medicamentele din clasa cefalosporinelor au tendința să fie absorbite la suprafața membranei eritrocitelor și să reacționeze cu anticorpii îndreptați împotriva medicamentului, determinând pozitivarea testului Coombs și, ocazional, apariția unei anemii hemolitice ușoare.

#### **Sulcef conține sodiu 5,4 mmoli (124,55 mg) pe flacon.**

Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

##### Aminoglicozide

Administrarea concomitentă de aminoglicozide și cefalosporine poate crește riscul nefrotoxicității în timpul tratamentului. În plus, aceste medicamente trebuie administrate separat pentru a evita incompatibilitatea fizico-chimică dintre cefoperazonă și aminoglicozide.

#### *Alcool etilic*

Consumul de alcool etilic în intervalul de 72 ore de la administrarea cefoperazonă/sulbactam a fost asociată cu apariția unor reacții de tip disulfiram, cu: eritem facial tranzitor, cefalee, hiperhidroză și tahicardie. Pacienții trebuie avertizați să evite consumul de alcool etilic și medicamente care conțin alcool etilic în timpul tratamentului cu cefoperazonă și timp de câteva zile după terminarea acestuia.

#### *Anticoagulante*

La pacienții tratați cu cefoperazonă au fost raportate intensificări ale efectelor anticoagulantelor orale, cum este warfarina. Sunt considerați factori de risc: severitatea infecțiilor, vârsta și starea generală a pacientului. În acest context, este dificil de stabilit dacă dezechilibrul INR se datorează bolii infecțioase sau tratamentului cu antibiotice.

#### *Diuretice*

Administrarea cefalosporinelor cu diuretice poate determina nefrotoxicitate. Asocierea trebuie evitată la pacienții cu tulburări renale.

#### *Teste de laborator*

În cazuri rare, în cursul tratamentului cu cefoperazonă, testul Coombs poate fi fals-positiv (vezi pct. 4.4). Metodele neenzimatică pentru determinarea glucozuriei pot determina rezultate fals-pozitive utilizând metodele bazate pe reducerea cuprului (Benedict, Fehling). De aceea se recomandă ca testele pentru stabilirea glucozuriei să fie efectuate pe baza reacțiilor de oxidare enzimatică

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### *Sarcina*

Combi-nația cefoperazonă/sulbactam traversează bariera feto-placentară. Nu există date adecvate privind utilizarea cefoperazonă/sulbactam la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Medicamentul nu va fi prescris decât cu prudență la femeia gravidă.

#### *Alăptare*

Combi-nația cefoperazonă/sulbactam este excretată în laptele matern în concentrații mici. Se recomandă prudență în cazul prescrierii cefoperazonei la femeile care alăptează.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii specifice privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Combi-nația cefoperazonă/sulbactam nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate după cum urmează:

Foarte frecvente (>1/10),

Frecvente (>1/100 și <1/10),

Mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100),

Rare (>1/10000 și <1/1000),

Foarte rare (<1/10000),

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele gastro-intestinale: greață, vărsături, diaree/scaune de consistență redusă.

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Frecvente: eozinofilie tranzitorie; hipoprotrombinemie și tulburări de coagulare.

Mai puțin frecvente: neutropenie reversibilă

Cu frecvență necunoscută: leucopenie.

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Rare: cefalee.

Cefoperazona dacă este administrată la nou-născuți cu icter poate să crească riscul de apariție a encefalopatiei bilirubinice.

#### *Tulburări vasculare*

Cu frecvență necunoscută: hipotensiune arterială, vasculită, hemoragie (inclusiv forme letale).

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: diaree.

Mai puțin frecvente: enterocolită pseudomembranoasă (în special în timpul tratamentului pe termen lung), greață, vărsături.

Dacă în timpul sau după terminarea tratamentului apare diaree severă și persistentă, trebuie avută în vedere colita pseudomembranoasă gravă, și chiar complicații care pot pune viața în pericol, determinate în general de *Clostridium difficile*. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu cefoperazonă și inițierea măsurilor adecvate de tratament: de exemplu antibioterapie specifică cu eficacitate clinică dovedită. Sunt contraindicate antiperistalticele.

#### *Infecții și infestări*

Cu frecvență necunoscută: Tratamentul pe termen lung poate determina suprainfecții cu microorganisme rezistente, incluzând *Candida*.

#### *Tulburări hepatobiliare*

Frecvente: creșteri tranzitorii ușoare ale valorilor serice ale enzimelor hepatice (ASAT, ALAT, fosfatază alcalină) și ale bilirubinemiei.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie (incluzând sindrom Stevens Johnson).

Rare: urticarie.

Cu frecvență necunoscută: anafilaxie.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Cu frecvență necunoscută: hematurie.

În timpul administrării concomitente cu aminoglicozide și diuretice poate să apară insuficiență renală.

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

*Injectare intramusculară*: durere și iritații la locul injectării.

*Perfuzare intravenoasă*: tromboflebită.

*Reacții adverse raportate după punerea pe piață*: reacții de hipersensibilitate acută severă (incluzând șocul anafilactic), prurit, febră, frison.

Reacțiile de hipersensibilitate acută severă și șocul anafilactic necesită întreruperea imediată a administrării cefoperazonei și inițierea măsurilor terapeutice de urgență adecvate.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București, 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 4.9 Supradozaj

### *Simptomatologie*

Nu sunt date suficiente privind supradozajul cu cefoperazonă/sulbactam. În general, administrarea cefalosporinelor pot fi asociată cu un risc crescut de apariție a convulsiilor, afectare renală și prelungirea timpului de protrombină.

### *Tratament*

Se recomandă tratamentul simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Trebuie monitorizat timpul de protrombina sau INR și administrată vitamina K, dacă este necesar.

Concentrațiile plasmatiche foarte mari de cefoperazonă/sulbactam pot fi reduse prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, cefalosporine de generația a III-a, combinații, codul ATC: J01DD62.

Cefoperazona este o cefalosporină de generația a III-a, cu activitate bactericidă, care rezultă din inhibarea sintezei peretelui celular al bacteriilor.

Similar celorlalte cefalosporine injectabile de generația a III-a (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona), cefoperazona este, în general, mai puțin activă *in vitro* pe stafilococi decât cele din prima generație, dar are un spectru mai larg pe bacteriile gram-negativ comparativ cu cefalosporinele din prima și a doua generație.

Sulbactamul manifestă acțiune antibacteriană semnificativă numai față de *Neisseriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides* spp, *Moraxella catarrhalis*. Totuși, studiile biochimice pe sisteme bacteriene aceluare au demonstrat că acesta este un inhibitor ireversibil al majorității beta-lactamazelor importante produse de microorganismele rezistente la antibiotice beta-lactamice.

Combinația cefoperazonă/sulbactam este activă împotriva tuturor microorganismelor sensibile la cefoperazonă. În plus, combinația cefoperazonă/sulbactam demonstrează activitate sinergică crescând acțiunea în special față de Enterobacteriaceae și *Bacteroides* spp. Tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* rezistente la cefoperazonă nu sunt sensibile la această combinație.

În cazul asocierii sulbactam cu cefoperazonă au fost stabilite următoarele valori critice care separă speciile sensibile, intermediar sensibile și rezistente:

	Concentrația minimă inhibitorie (CMI), ( $\mu\text{g/ml}$ -exprimată sub forma concentrației de cefoperazonă)
Sensibil	$\leq 16$
Intermediar sensibil	17 - 63
Rezistent	$\geq 64$
	Diametrul zonei de inhibiție prin metoda discurilor de sensibilitate mm (Kirby-Bauer)
Sensibil	$\geq 21$
Intermediar sensibil	16 - 20
Rezistent	$\leq 15$

Rezultatul "sensibil" arată că este probabil ca microorganismul să răspundă la tratamentul cu asocierea sulbactam cu cefoperazonă, iar "rezistent" că microorganismul nu răspunde la tratament. Rezultatul "intermediar sensibil" arată că microorganismul poate răspunde la tratament la o doză mai mare sau dacă infecția este localizată în țesuturi sau lichide în care antibioticul atinge concentrații mari.

Combinăția cefoperazonă/sulbactam *in vitro* este activă împotriva următoarelor microorganisme:

**Microorganisme aerobe Gram- negativ:**

*Escherichia coli*,  
*Klebsiella spp.*,  
*Enterobacter spp.*,  
*Citrobacter spp.*,  
*Haemophilus influenzae*,  
*Proteus mirabilis*,  
*Proteus vulgaris*,  
*Morganella morganii*,  
*Providencia spp.*,  
*Serratia spp.* (incluzând *S. Marcescens*)  
*Salmonella spp.*,  
*Shigella spp.*,  
*Pseudomonas aeruginosa*,  
*Pseudomonas spp.*,  
*Acinetobacter calcoaceticus*,  
*Neisseria gonorrhoeae*,  
*Neisseria meningitidis*,  
*Bordetella pertussis*,  
*Yersinia enterocolitica*.

**Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:**

*Staphylococcus aureus*,  
*Staphylococcus epidermis*,  
*Streptococcus pneumoniae*,  
*Streptococcus pyogenes* (streptococi beta hemolitici de grupa A),  
*Streptococcus agalactiae* (streptococi beta hemolitici de grupa B),  
*Enterococcus faecalis*.

**Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv:**

*Clostridium spp.*  
*Eubacterium*,  
*Lactobacillus spp.*

**Microorganisme anerobe Gram-negativ**

*Bacteroides fragilis*,  
alte specii de *Bacteroides*,  
*Fusobacterium spp.*

Coci gram-pozitivi și gram-negativi (inclusiv *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* și *Veillonella spp.*).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Deoarece cefoperazona nu se absoarbe la nivel gastro-intestinal, se administrează parenteral. După administrarea intravenoasă a 2 g cefoperazonă/sulbactam (1 g sulbactam, 1 g cefoperazonă) timp de 5 minute, concentrațiile plasmatice maxime au fost de 130,2 μg/ml pentru sulbactam și respectiv, 236,8 μg/ml pentru cefoperazonă. Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza administrată.

### Distribuție

Cefoperazona se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 82-93%.

După administrarea intramusculară sau intravenoasă, atât sulbactamul cât și cefoperazona se distribuie larg în diferite țesuturi și fluide, inclusiv în bilă, vezica biliară, la nivelul țesutului cutanat, apendice, trompe uterine, ovare, uter. Realizează concentrații mici în LCR după administrarea intramusculară sau intravenoasă a unei doze uzuale.

Volumul de distribuție al sulbactamului este de 18,0-21,6 l iar cel al cefoperazonei 10,2-11 l.

#### *Eliminare*

După administrarea combinației cefoperazonă/sulbactam se excretă renal aproximativ 84% din doza de sulbactam și 25% din doza de cefoperazonă. Cea mai mare parte din doza de cefoperazonă care nu a fost excretată renal, se excretă biliar.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $T_{1/2}$ ) la adulții cu funcție renală și hepatică normală este de aproximativ 1 oră pentru sulbactam și de 1,7 ore pentru cefoperazonă.

Administrarea de doze repetate nu a determinat modificări semnificative ale proprietăților farmacocinetice ale fiecărui component și nu au fost observate acumulări în cazul administrării interval de 8-12 ore.

Cefoperazona este puțin dializabilă. Se excretă în proporție mică în laptele matern.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Insuficiență hepatică*

În insuficiența hepatică severă se observă o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cefoperazonei de 2-4 ori; în acest caz, poate fi necesară scăderea dozei.

##### *Insuficiență renală*

La pacienții cu grade variate de afectare renală cărora li se administrează combinația cefoperazonă/sulbactam, clearance-ul total al sulbactamului a fost corelat în mare măsură cu clearance-ul creatininei. Pacienții cu rinichi unic funcțional prezintă un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare al sulbactamului semnificativ prelungit (cuprins între 6,9-9,7 ore).

Hemodializa modifică semnificativ timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, clearance-ul total și volumul de distribuție al sulbactamului. Nu au fost observate diferențe semnificative ale proprietăților farmacocinetice ale cefoperazonei la pacienții cu insuficiență renală.

##### *Vârstnici*

Proprietățile farmacocinetice ale combinației cefoperazonă/sulbactam au fost studiate în cazul pacienților vârstnici cu insuficiență renală și funcție hepatică compromisă. Atât sulbactamul cât și cefoperazona au demonstrat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit, clearance scăzut și volume de distribuție mai mari comparativ cu valorile obținute la voluntari sănătoși.

Farmacocinetica sulbactamului este în legătură cu gradul afectării renale, în timp ce pentru cefoperazonă este în legătură cu gradul afectării hepatice.

##### *Copii și adolescenți*

Studiile efectuate la copii nu au demonstrat modificări semnificative în farmacocinetica componentelor cefoperazonă/sulbactam față de valorile obținute la adulți.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la copii este cuprins între 0,91-1,42 ore pentru sulbactam și 1,44-1,88 pentru cefoperazonă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Studii de genotoxicitate și carcinogenitate*

Studiile la animale și studiile *in vitro* nu au arătat un efect mutagen al cefoperazonei la nivel cromozomial. Studiile nu au furnizat date pentru evaluarea unui potențial efect carcinogen al cefoperazonei.

#### *Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere*

Studiile asupra funcției de reproducere la șoareci, șobolani sau maimuțe utilizând doze de cefoperazonă de 10 ori mai mari decât dozele uzuale la om nu au indicat tulburări de fertilitate sau malformații la nivelul membrilor la făt. Cefoperazona a produs reacții adverse la șobolanii imaturi. Reducerea populației de celule germinale și apariția de vacuole în citoplasma celulelor Sertoli a apărut după administrarea subcutanată a



unei doze de 1000 mg cefoperazonă/kg și zi (aproximativ de 16 ori doza medie la om). Gravitatea leziunilor a fost dependentă de doza administrată, cuprinsă între 100-1000 mg/kg; o doză mai mică determină scăderea ușoară a spermatoцитelor. Efectul asupra spermatoцитelor nu a fost observat la șobolanii adulți. Leziunile induse de cefoperazonă au fost reversibile din punct de vedere histologic la doze mari; studiile nu au evidențiat ulterior modificări ale funcției de reproducere.

Reacțiile adverse la nivelul testiculelor (reducerea mărimii testiculelor, degenerescența tubilor seminiferi, întârzierea maturării epiteliului germinal) au apărut la șobolanii imaturi cărora li s-au administrat alte antibiotice beta-lactamice care conțin o catenă laterală de N-metiltiotetrazol, similar cefoperazonei (de exemplu cefamandol, cefotetan). Semnificația acestor manifestări la om nu este cunoscută.

Atunci când asocierea sulbactam cu cefoperazonă (1:1) a fost administrată subcutanat timp de o lună la șobolanii nou-născuți, s-a observat reducerea greutateii testiculare și un grad de imaturitate a tubulilor la grupurile tratate cu 300+300 mg/kg și zi. Deoarece există o mare variabilitate între indivizi în ceea ce privește gradul de maturare testiculară la puii de șobolani și deoarece s-a descoperit imaturitate testiculară și la grupurile de control, relația cu medicamentul studiat nu este certă. Asemenea rezultate nu au fost constatate la puii de câine la doze de 10 ori mari decât doza medie administrată la adulți.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nu conține excipienți.

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

#### *Aminoglicozide*

În special, combinația cefoperazonă/sulbactam nu este compatibilă cu aminoglicozide, deoarece poate determina inactivarea celor două antibiotice. În cazul în care trebuie administrate în asociere, trebuie injectate în locuri diferite. Nu trebuie amestecate în aceeași pungă sau flacon de perfuzie.

#### *Alte incompatibilități*

Conform datelor din literatura de specialitate, combinația cefoperazonă/sulbactam nu este compatibilă din punct de vedere fizic cu: amifostină, filgrastim, labetalol, nicardipină, ondansetron, perfenazină, petidină, prometazină, sargramostin, vinorelbina diltiazem, doxorubicină, pentamidină, remifentanil.

#### *Soluția Ringer Lactat*

Reconstituirea inițială cu soluție Ringer lactat trebuie evitată, deoarece s-a demonstrat că acest amestec direct este incompatibil. Totuși, un proces de diluare în două etape, cu reconstituirea inițială cu apă pentru preparate injectabile, duce la un amestec compatibil atunci când se recurge la diluarea ulterioară cu soluție Ringer lactat (vezi pct. 6.6)

#### *Lidocaină*

Reconstituirea inițială cu soluție de clorhidrat de lidocaină 2% trebuie evitată, deoarece s-a demonstrat că acest amestec direct este incompatibil. Totuși, un proces de diluare în două etape, cu reconstituirea inițială cu apă pentru preparate injectabile, duce la un amestec compatibil atunci când se recurge la diluarea ulterioară cu soluție de clorhidrat de lidocaină 2% (vezi pct. 6.6).

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu unul, respectiv 10, 50 sau 100 flacoane din sticlă incoloră tip I închise cu dop din cauciuc clorobutilic etanșat cu capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### *Instrucțiuni de utilizare și manipulare*

Sulcef 1000 mg/1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă /perfuzabilă este compatibil cu următoarele soluții:

- apă pentru preparate injectabile;
- clorură de sodiu 0,9 %;
- glucoză 5 %;
- glucoză 10 %;

### *Perfuzie intravenoasă*

Reconstituirea soluției perfuzabile trebuie efectuată în două etape pentru a permite obținerea volumului necesar de soluție perfuzabilă:

Sulcef 1000 mg/1000 mg este reconstituit injectând în flacon un volum de 6,7 ml din soluțiile compatibile rezultând o concentrație de 125 mg/ml cefoperazonă și 125 mg/ml sulbactam și apoi diluată până la 20 ml cu aceeași soluție. Soluția reconstituită trebuie administrată imediat sub forma unei perfuzii scurte, timp de 15-60 minute.

### *Solutia Ringer Lactat*

Pentru reconstituire trebuie să fie utilizată apă pentru preparate injectabile 6,7 ml și apoi se diluează cu Soluție Ringer Lactat.

### *Administrare intramusculară*

### *Lidocaina*

Sulcef 1000 mg/1000 mg trebuie dizolvat în 6,7 ml apă pentru preparate injectabile și apoi diluat în soluție de clorhidrat de lidocaină 2%.

Soluțiile reconstituite trebuie inspectate vizual. Trebuie utilizate numai soluțiile clare fără particule vizibile. Medicamentul reconstituit este destinat unei singure utilizări și soluția rămasă nefolosită trebuie aruncată.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie România SRL  
Str. Prof. Dr. I. Cantacuzino nr. 5  
Sector 1, București, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8729/2016/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .