

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SULPERAZONE 500 mg + 500 mg polvere per soluzione iniettabile

SULPERAZONE 500 mg +1 g polvere per soluzione iniettabile

SULPERAZONE 1 g + 1 g polvere per soluzione iniettabile

SULPERAZONE 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SULPERAZONE 500 mg + 500 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene:

Sulbactam sodico 547 mg

(pari a Sulbactam 500 mg)

Cefoperazone sodico 517 mg

(pari a Cefoperazone 500 mg)

Eccipiente con effetti noti: SULPERAZONE 500 mg + 500 mg polvere per soluzione iniettabile contiene 67,1 mg di sodio in ciascun flaconcino.

SULPERAZONE 500 mg + 1 g polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene:

Sulbactam sodico 547 mg

(pari a Sulbactam 500 mg)

Cefoperazone sodico 1,034 g

(pari a Cefoperazone 1 g)

Eccipiente con effetti noti: SULPERAZONE 500 mg +1 g polvere per soluzione iniettabile contiene 84,9 mg di sodio in ciascun flaconcino.

SULPERAZONE 1 g + 1 g polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene:

Sulbactam sodico 1,094 g

(pari a Sulbactam 1 g)

Cefoperazone sodico 1,034 g

(pari a Cefoperazone 1 g)

Eccipiente con effetti noti: SULPERAZONE 1 g + 1 g polvere per soluzione iniettabile contiene 134,2 mg di sodio in ciascun flaconcino.

SULPERAZONE 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene:

Sulbactam sodico 1,094 g

(pari a Sulbactam 1 g)

Cefoperazone sodico 2,068 g

(pari a Cefoperazone 2 g)

Eccipiente con effetti noti: SULPERAZONE 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile contiene 169,8 mg di sodio in ciascun flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

SULPERAZONE è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni causate da organismi sensibili:

- Infezioni del tratto respiratorio (superiore ed inferiore)
- Infezioni del tratto urinario (superiore ed inferiore)
- Peritoniti, colecistiti, colangiti ed altre infezioni intraddominali
- Setticemie
- Meningiti
- Infezioni della cute e dei tessuti molli
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Malattia infiammatoria pelvica, endometriti, gonorrea, ed altre infezioni del tratto genitale.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

SULPERAZONE (sulbactam sodico/cefoperazone sodico) è disponibile in flaconcini per esclusivo uso parenterale.

La combinazione sulbactam sodico/cefoperazone sodico è disponibile sotto forma di polvere secca da ricostituire in proporzione di 1:1 e 1:2 come sulbactam libero e cefoperazone. I flaconcini del rapporto 1:1 contengono l'equivalente di 500 mg + 500 mg e 1.000 mg + 1.000 mg rispettivamente di sulbactam e cefoperazone. I flaconcini del rapporto 1:2 contengono l'equivalente di 500 mg + 1.000 mg e 1.000 mg + 2.000 mg rispettivamente di sulbactam e cefoperazone.

Posologia

Adulti.

Rapporto	Sulbactam/Cefoperazone (g)	Sulbactam (g)	Cefoperazone (g)
1:1	2.0 – 4.0	1.0 – 2.0	1.0 – 2.0
1:2	1.5 – 3.0	0.5 – 1.0	1.0 – 2.0

La dose standard di SULPERAZONE negli adulti è dai 2 ai 4 g al giorno (da 1 a 2 g/die di cefoperazone), somministrata per via endovenosa o intramuscolare in dosi refratte ogni 12 ore.

In infezioni gravi o difficili da trattare il dosaggio giornaliero di SULPERAZONE può essere aumentato fino ad 8 g (4 g di cefoperazone) somministrato per via endovenosa sempre in dosi refratte ogni 12 ore.

Il dosaggio giornaliero massimo raccomandato di sulbactam è di 4 g (8 g di SULPERAZONE).

Insufficienza epatica

Vedere paragrafo 4.4.

Insufficienza renale

In pazienti con una marcata diminuzione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) il dosaggio del SULPERAZONE deve essere regolato per compensare la clearance ridotta del sulbactam. I pazienti con clearance della creatinina tra 15 e 30 ml/min devono ricevere un massimo di 1 g di sulbactam ogni 12 ore (dosaggio giornaliero massimo di 2 g di sulbactam), mentre i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min devono ricevere un massimo di 500 mg di sulbactam ogni 12 ore (dosaggio giornaliero massimo di 1 g di sulbactam). Nelle infezioni gravi può essere necessario somministrare, separatamente, dell'ulteriore cefoperazone.

L'emodialisi comporta alterazioni significative del profilo farmacocinetico del sulbactam.

L'emivita sierica di cefoperazone viene leggermente ridotta durante l'emodialisi. Quindi il dosaggio deve essere programmato quando si segue un periodo di dialisi.

Anziani

Vedere paragrafo 5.2.

Popolazione pediatrica

Rapporto	Sulbactam/Cefoperazone mg/kg/die	Sulbactam mg/kg/die	Cefoperazone mg/kg/die
1:1	40 – 80	20 – 40	20 – 40
1:2	30 – 60	10 – 20	20 – 40

La dose standard di SULPERAZONE nei bambini va dai 40 agli 80 mg/kg/die (20-40 mg/kg/die di cefoperazone) in 2-4 dosi refratte.

In infezioni gravi o difficili da trattare, questi dosaggi possono essere aumentati fino a 160 mg/kg/die di SULPERAZONE (80 mg/kg/die di cefoperazone) anch'essi somministrati in 2-4 dosi refratte (vedere anche sezioni 4.4 e 5.3).

Neonati

Per i neonati nella prima settimana di vita, il farmaco deve essere somministrato ogni 12 ore. Il dosaggio giornaliero massimo di sulbactam in pediatria non deve superare gli 80 mg/kg/die (160 mg/kg/die di SULPERAZONE). Nei casi in cui sono necessarie dosi superiori agli 80 mg/kg/die di solo cefoperazone, l'ulteriore farmaco deve essere somministrato separatamente (vedere anche paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Somministrazione endovenosa

Per l'infusione intermittente, ogni fiala di SULPERAZONE deve essere ricostituita con una adeguata quantità (vedere paragrafo 6.6) di destrosio 5% in Acqua, oppure 0,9% di Cloruro di Sodio o Acqua per preparazioni iniettabili e quindi diluita a 20 ml con la stessa soluzione per permettere una somministrazione nell'arco di tempo di 15-60 minuti.

La Soluzione di Ringer Lattato è appropriata per facilitare l'infusione endovenosa, ma non deve essere usata per la ricostituzione iniziale (vedere sezioni 6.2 e 6.6).

Per la somministrazione per via endovenosa, ogni fiala deve essere ricostituita come sopra e somministrata in un tempo minimo di tre minuti.

Somministrazione intramuscolare

La Lidocaina HCl 2% è appropriata per facilitare la somministrazione intramuscolare, ma non deve essere usata per la ricostituzione iniziale (vedere sezioni 6.2 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi (sulbactam, cefoperazone), ai beta-lattamici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

In pazienti sottoposti a terapia con antibiotici beta-lattamici o cefalosporine, incluso il sulbactam/cefoperazone, sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi ed occasionalmente fatali (anafilattiche). E' più probabile che queste reazioni si verifichino in individui con una storia di reazioni di ipersensibilità ad allergeni multipli.

Prima di iniziare la terapia con sulbactam/cefoperazone, è necessario effettuare un'indagine accurata per stabilire se il paziente abbia avuto precedenti reazioni di ipersensibilità a cefalosporine, penicilline o altri farmaci (vedere paragrafo 4.3). Gli antibiotici devono essere somministrati con cautela a qualsiasi paziente che abbia dimostrato qualche forma di allergia, in particolare ai farmaci.

Qualora si verificasse una reazione allergica, il farmaco deve essere interrotto ed essere istituita una terapia adeguata. Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un trattamento di emergenza immediato con adrenalina. Devono essere somministrati, secondo le indicazioni, ossigeno e steroidi per via endovenosa ed istituita una assistenza respiratoria, inclusa l'intubazione (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti sottoposti a terapia con sulbactam/cefoperazone sono state riportate reazioni cutanee gravi ed occasionalmente fatali come necrolisi epidermica tossica (NET), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e dermatite esfoliativa. Qualora si verifichi una reazione cutanea grave, il trattamento con sulbactam/cefoperazone deve essere interrotto e deve essere istituita una terapia adeguata (vedere paragrafo 4.8).

Le reazioni di ipersensibilità potrebbero anche evolvere nella sindrome di Kounis, una reazione allergica grave che può dare luogo a infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8).

Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa

Il cefoperazone viene in gran parte escreto nella bile. La sua emivita sierica è allungata e l'escrezione urinaria del farmaco aumenta in pazienti con malattie epatiche e/o ostruzione biliare. Anche in presenza di una grave disfunzione epatica, vengono raggiunte nella bile concentrazioni terapeutiche di cefoperazone, con un aumento solo dalle 2 alle 4 volte dell'emivita.

In casi di grave ostruzione biliare, grave malattia epatica o in casi di disfunzione renale associata ad una di queste condizioni, può essere necessaria una modificazione del dosaggio. In pazienti con disfunzione epatica e concomitante insufficienza renale, le concentrazioni di cefoperazone nel siero devono essere attentamente monitorate ed il dosaggio, se necessario, deve essere regolato. In questi casi, il dosaggio non deve superare i 2 g/die di cefoperazone nel caso non ci sia un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche.

Avvertenze generali

Sono stati riferiti casi di emorragia grave, talvolta fatali, con l'uso di sulbactam/cefoperazone. Come con altri antibiotici, in pazienti trattati con sulbactam/cefoperazone, si è verificata una carenza di Vitamina K che ha generato coagulopatia. Il meccanismo è molto probabilmente connesso con la soppressione della flora batterica intestinale che normalmente sintetizza questa vitamina. I soggetti a rischio sono pazienti con una dieta povera, condizioni di malassorbimento (es. fibrosi cistica) oppure sottoposti a regimi prolungati di alimentazione parenterale. In questi pazienti, e nei pazienti che ricevono anticoagulanti orali, deve essere monitorato (per escludere segni di sanguinamento, trombocitopenia e ipoprotrombinemia) il tempo di protrombina (o l'INR) e somministrata vitamina K esogena come indicato. Sospendere sulbactam/cefoperazone in caso di emorragia persistente se non viene individuata alcuna spiegazione alternativa.

Come con altri antibiotici, durante l'uso protratto di SULPERAZONE, può verificarsi una crescita di organismi resistenti ed il paziente deve quindi essere osservato attentamente durante il ciclo di trattamento. Come per ogni agente sistemico, nel corso di una terapia prolungata, è consigliabile eseguire dei controlli periodici per rilevare eventuali disfunzioni dei diversi sistemi d'organo ed in particolare dei sistemi renale, epatico ed emopoietico. Questo è particolarmente importante nei neonati, specialmente se prematuri, e nei bambini.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui sulbactam sodico/cefoperazone sodico, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea associata a *C. difficile* (CDAD). I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

Popolazione pediatrica

SULPERAZONE è stato utilizzato con successo nei bambini. Non sono stati invece eseguiti ampi studi nei prematuri o nei neonati. Quindi, nel trattamento di quest'ultimo tipo di pazienti, i potenziali benefici ed i possibili rischi devono essere adeguatamente valutati prima di iniziare la terapia (vedere paragrafo 5.3).

Nei neonati affetti da ittero neonatale patologico il cefoperazone non compete con la bilirubina per i siti di legame con le proteine plasmatiche.

SULPERAZONE 500 mg + 500 mg polvere per soluzione iniettabile contiene 67,1 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 3,4 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata (RDI) dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

SULPERAZONE 500 mg + 1 g polvere per soluzione iniettabile contiene 84,9 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 4,2 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata (RDI) dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

SULPERAZONE 1 g + 1 g polvere per soluzione iniettabile contiene 134,2 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 6,7 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata (RDI) dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

SULPERAZONE 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile contiene 168,9 mg di sodio per flaconcino, equivalente all' 8,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata (RDI) dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

La dose massima giornaliera di 8 g (ad es. 4 g di cefoperazone e 4 g di sulbactam) (vedere paragrafo 4.2) comporterebbe un'assunzione di 536,8 mg di sodio che è equivalente al 26,8 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS per il sodio. Questo medicinale è considerato ad alto contenuto di sodio. Il contenuto di sodio questo medicinale deve essere valutato attentamente quando somministrato a pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Il contenitore di questo medicinale è costituito di gomma naturale (latex o lattice). Può causare gravi reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Terapie antibiotiche concomitanti

Dato l'ampio spettro di attività del SULPERAZONE, possono essere trattate molte infezioni. Tuttavia SULPERAZONE può essere utilizzato assieme ad altri antibiotici. Se viene usato un aminoglicoside (vedere paragrafo 6.2), la funzionalità renale deve essere monitorata nel corso della terapia (vedere paragrafo 4.2).

Alcool

E' stato riportato un tipo di reazione caratterizzata da arrossamento, sudorazione, mal di testa e tachicardia in seguito all'assunzione di alcool durante il corso di terapia o entro il quinto giorno dopo la somministrazione di cefoperazone. Una reazione simile è stata riportata anche con alcune altre cefalosporine ed i pazienti devono essere avvertiti sui possibili effetti indesiderati in seguito all'assunzione concomitante di bevande alcoliche e di SULPERAZONE. Per i pazienti sottoposti a nutrizione artificiale per via orale o parenterale, le soluzioni contenenti etanolo devono essere evitate.

Test di laboratorio

Con la soluzione di Benedict o di Fehling può verificarsi una falsa reazione positiva per il glucosio nell'urina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono stati eseguiti studi sulla riproduzione in ratti, con dosi fino a 10 volte superiori la dose prevista per uso clinico. Non è stata registrata alcuna evidenza di alterazioni sulla fertilità, né di teratogenicità. Il sulbactam e il cefoperazone attraversano la barriera placentare. Tuttavia non sono stati effettuati studi adeguati e ben controllati in donne gravide. Poiché gli studi sulla riproduzione in animali non sempre sono indicativi delle reazioni umane, l'uso di SULPERAZONE in gravidanza è da riservare solo ai casi di assoluta necessità.

Allattamento

Il sulbactam e il cefoperazone sono escreti nel latte materno soltanto in quantità minime. Benché entrambi i principi attivi siano escreti in quantità trascurabili nel latte materno, è comunque necessaria cautela nel somministrare sulbactam/cefoperazone alle donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In base all'esperienza clinica con SULPERAZONE, è improbabile che venga compromessa la capacità dei pazienti di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'associazione sulbactam/cefoperazone è generalmente ben tollerata. La maggior parte degli effetti avversi sono di grado lieve o moderato e vengono tollerati durante un trattamento continuato.

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state osservate in sperimentazioni cliniche (studi comparativi e non) e dopo l'immissione in commercio.

Tutte le reazioni avverse al farmaco elencate nella tabella sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Per ogni categoria di frequenza le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine di importanza clinica.

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, < 1/100	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia † Leucopenia † Positività al test di Coombs † Riduzione dell'emoglobina † Riduzione dell'ematocrito † Trombocitopenia †	Coagulopatia *, Eosinofilia †		Ipoprotrombinemia
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico *§ Reazione anafilattica *§ Reazioni anafilattoidi § incluso shock * Ipersensibilità * §
Patologie cardiache				Sindrome di Kounis*#
Patologie del sistema nervoso			Cefalea	
Patologie vascolari				Emorragia (anche fatale), Vasculite * Ipotensione *
Patologie gastrointestinali		Diarrea Nausea Vomito		Colite pseudomembranosa *
Patologie epatobiliari	Aumento di alanina amminotrasferasi † Aumento di aspartato amminotrasferasi † Aumento della fosfatasi alcalina ematica †	Aumento della bilirubina ematica †		Ittero *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito Orticaria	Necrolisi epidermica tossica * § Sindrome di Stevens Johnson *§ Dermatite esfoliativa *§ Rash maculopapulare
Patologie renali e delle vie urinarie				Ematuria *

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, < 1/100	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Flebite in sede di infusione Dolore in sede di iniezione Piressia Brividi	

Categorie del Consiglio delle Organizzazioni Internazionali di Scienze Mediche (CIOMS) III: molto comune: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); frequenza non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

*Reazioni avverse al farmaco identificate nell'esperienza post-marketing

†: Nel calcolo delle frequenze delle reazioni avverse al farmaco in base ai valori di laboratorio anormali, sono stati inclusi tutti i valori di laboratorio disponibili, compresi quelli dei soggetti con valori anormali al basale. È stato seguito questo approccio conservativo, perché i dati grezzi non consentivano di distinguere tra il sottogruppo dei soggetti con valori anormali al basale che presentavano cambiamenti significativi dei valori di laboratorio durante il trattamento e quello di coloro che presentavano valori anormali al basale che non presentavano cambiamenti significativi dei valori di laboratorio durante il trattamento.

Per i leucociti, i neutrofili, le piastrine, l'emoglobina e l'ematocrito, negli studi sono stati riportati solo i valori anormali, senza distinzione tra incrementi e decrementi dei valori.

§: Sono stati riportati casi di decessi.

Sindrome coronarica acuta associata a reazione di ipersensibilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili informazioni limitate sulla tossicità acuta del cefoperazone sodico e del sulbactam sodico nell'uomo. Si ritiene che un sovradosaggio delle due sostanze possa produrre manifestazioni che sono fondamentalmente estensioni delle reazioni avverse riportate con il farmaco. Si deve inoltre considerare il fatto che elevate concentrazioni di antibiotici betalattamici nel liquido cerebrospinale possono causare effetti neurologici, tra cui convulsioni. Poiché il cefoperazone e il sulbactam vengono entrambi rimossi dalla circolazione tramite emodialisi, tali procedure possono favorire l'eliminazione del farmaco dall'organismo nel caso in cui si verifichi sovradosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico.

Codice ATC: J01DA

SULPERAZONE è una combinazione di sulbactam sodico/cefoperazone sodico.

Il sulbactam sodico è un derivato del nucleo fondamentale della penicillina. E' un inibitore irreversibile delle betalattamasi per esclusivo uso parenterale. Chimicamente è un sulfone penicillinato sodico. Contiene 92 mg di sodio (4 mEq) per grammo. Il sulbactam si presenta come una polvere cristallina di colore bianco, altamente solubile in acqua. Il peso molecolare è 255,22.

Il cefoperazone sodico è una cefalosporina semisintetica di III generazione ad ampio spettro per uso esclusivamente parenterale. Contiene 34 mg di sodio (1,5 mEq) per grammo. Il cefoperazone è una polvere cristallina bianca liberamente solubile in acqua. Il peso molecolare è 667,65.

Meccanismo d'azione

Il componente antibatterico del SULPERAZONE è il cefoperazone, una cefalosporina di terza generazione, che agisce contro gli organismi sensibili durante la fase della moltiplicazione attiva, inibendo la biosintesi del mucopeptide della parete cellulare batterica. Il sulbactam non possiede alcuna attività antibatterica, eccetto che contro *Neisseriaceae* e *Acinetobacter*. Tuttavia, studi biochimici con sistemi che utilizzano frammenti liberi di parete cellulare batterica hanno dimostrato che esso agisce come un inibitore irreversibile delle beta-lattamasi più importanti prodotte dagli organismi resistenti agli antibiotici beta-lattamici.

La potenzialità del sulbactam di prevenire la distruzione di penicilline e cefalosporine da parte di organismi resistenti è stata confermata in studi su batteri vivi, in cui il sulbactam ha mostrato una marcata sinergia di azione con penicilline e cefalosporine. Poiché il sulbactam si lega anche con alcune proteine leganti le penicilline, anche ceppi batterici sensibili vengono spesso resi più suscettibili al SULPERAZONE che al solo cefoperazone.

La combinazione di sulbactam e cefoperazone è attiva contro tutti gli organismi sensibili al cefoperazone. Inoltre, essa mostra un'attività sinergica reciproca (con riduzione, fino a quattro volte, delle concentrazioni inibitorie minime rispetto a quelle di ogni singolo componente) nei confronti di una varietà di organismi, e soprattutto dei seguenti:

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

SULPERAZONE è attivo *in vitro* contro un'ampia gamma di organismi clinicamente importanti:

Organismi Gram-Positivi:

Staphylococcus aureus, ceppi che producono o meno penicillinasi, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (*Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (streptococchi beta-emolitici del Gruppo A), *Streptococcus agalactiae* (streptococchi beta-emolitici del Gruppo B). La maggior parte degli altri ceppi di streptococchi beta-emolitici. Molti ceppi di *Streptococcus faecalis* (enterococco)

Organismi Gram-Negativi:

Escherichia coli, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (*Proteus rettgeri*), *Providencia spp*, *Serratia spp* (incluso *S.marcescens*), *Salmonella* e *Shigella spp*, *Pseudomonas aeruginosa* ed alcune altre

Pseudomonas spp, Acinetobacter calcoaceticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica

Organismi anaerobi:

Bacilli Gram-negativi (inclusi *Bacteroides fragilis*, altre *Bacteroides spp* e *Fusobacterium spp*)

Cocchi Gram-positivi e Gram-negativi (inclusi *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Veillonella spp*). Bacilli Gram-positivi (inclusi *Clostridium*, *Eubacterium* e *Lactobacillus spp*).

Per SULPERAZONE sono stati stabiliti i seguenti range di sensibilità:

	Concentrazione inibitoria minima (MIC), (espressa in mcg/ml come concentrazione di cefoperazone)
Sensibile	≤ 16
Intermedio	17-63
Resistente	≥ 64

	Dimensione della zona del disco di sensibilità mm (Kirby - Bauer)
Sensibile	≥ 21
Intermedio	16 - 20
Resistente	≤ 15

Per le determinazioni delle MIC, possono essere utilizzate una serie di diluizioni di SULPERAZONE ottenute con il metodo della diluizione in brodo o in agar. Si raccomanda l'uso di un disco per il test di sensibilità contenente 30 mcg di sulbactam e 75 mcg di cefoperazone. "Sensibile" indica che è probabile che l'organismo infettivo risponda alla terapia con SULPERAZONE. "Resistente" indica che è probabile che l'organismo non risponda. "Intermedio" suggerisce che l'organismo risulterebbe sensibile al SULPERAZONE se questi venisse utilizzato ad un dosaggio più alto o se l'infezione fosse circoscritta a tessuti o a fluidi corporei in cui vengono raggiunte elevate concentrazioni di antibiotico.

Per i dischi utilizzati nei test di sensibilità, contenenti rispettivamente sulbactam/cefoperazone 30 mcg/75 mcg, vengono raccomandati i seguenti valori per il controllo di qualità.

CEPPO DI CONTROLLO	DIMENSIONE DELLA ZONA (mm)
<i>Acinetobacter spp</i> , 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	23-30

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Le concentrazioni sieriche di picco di sulbactam e cefoperazone dopo una dose di 2 grammi (rapporto 1:1) di SULPERAZONE (1 g sulbactam + 1 g di cefoperazone) somministrati per via endovenosa in 5 minuti a volontari sani erano rispettivamente di 130 mcg/ml e 236,8 mcg/ml dopo una dose singola. Questo riflette il maggior volume di distribuzione del sulbactam (Vd=18,0-27,6 L) rispetto a quello del cefoperazone

(Vd=10,2-11,3 L). Le concentrazioni sieriche di picco di sulbactam e cefoperazone dopo una dose di 4,5 grammi (rapporto 1:2) di SULPERAZONE (1,5 g di sulbactam + 3 g di cefoperazone) somministrati per via endovenosa in 15 minuti a volontari sani erano rispettivamente 88,3 mcg/ml e 416,1 mcg/ml rispettivamente dopo una dose singola.

Le concentrazioni sieriche di picco di sulbactam e cefoperazone dopo una dose di 1,5 grammi di SULPERAZONE (0,5 g sulbactam + 1 g cefoperazone) somministrati per via intramuscolare a volontari sani erano rispettivamente 11,0 mcg/ml e 45,3 mcg/ml dopo la prima somministrazione e risultavano rispettivamente 29,9 mcg/ml e 58,4 mcg/ml dopo la 7^a dose somministrate ogni 12 ore.

Eliminazione

Circa l'84% di una dose di sulbactam ed il 25% di una dose di cefoperazone, somministrate come SULPERAZONE, vengono escrete attraverso i reni. La maggior parte della dose rimanente di cefoperazone viene escreta nella bile. Dopo somministrazione di SULPERAZONE l'emivita media per il sulbactam è di circa un'ora, mentre quella del cefoperazone è di 1,7 ore. Le concentrazioni raggiunte nel siero sono proporzionali alla dose somministrata. Questi dati sono in accordo con quelli già pubblicati sui due farmaci somministrati singolarmente.

Dopo somministrazione per via intramuscolare di SULPERAZONE (0,5 g di sulbactam ed 1 g di cefoperazone), le concentrazioni sieriche di picco di sulbactam e di cefoperazone vengono raggiunte in un arco di tempo che va dai 15 minuti alle 2 ore, con valori medi di 19,0 e 64,2 mcg/ml rispettivamente.

Dopo somministrazione multipla, non sono stati rilevati cambiamenti significativi della farmacocinetica di entrambi i componenti del SULPERAZONE, né è stato osservato accumulo quando le dosi venivano refratte ogni 8-12 ore.

Insufficienza epatica

Vedere paragrafo 4.4.

Insufficienza renale

In pazienti con diversi gradi di funzionalità renale a cui veniva somministrato SULPERAZONE, la clearance corporea totale del sulbactam era in stretta correlazione con la clearance prevista per la creatinina. Pazienti funzionalmente anefrici mostrano un'emivita del sulbactam notevolmente più lunga (in media 6,9 e 9,7 ore in studi separati). L'emodialisi ne alterava notevolmente l'emivita, la clearance corporea totale ed il volume di distribuzione. Non sono state invece osservate differenze significative della farmacocinetica del cefoperazone in pazienti con insufficienza renale.

Anziani

La farmacocinetica del SULPERAZONE è stata studiata in soggetti anziani con insufficienza renale e con funzionalità epatica compromessa. Quando confrontati con i dati rilevati in volontari sani, sia sulbactam che cefoperazone mostravano un'emivita più lunga, una clearance più bassa e volumi di distribuzione maggiori. La farmacocinetica del sulbactam si correlava bene con il grado di disfunzione renale mentre, per il cefoperazone, c'era una buona correlazione con il grado di disfunzione epatica.

Popolazione pediatrica

Studi condotti in pediatria non hanno riportato cambiamenti significativi della farmacocinetica dei componenti del SULPERAZONE rispetto ai valori rilevati negli adulti. L'emivita media nei bambini variava da 0,91 a 1,42 ore per il sulbactam e da 1,44 a 1,88 ore per il cefoperazone.

Sia il sulbactam che il cefoperazone si distribuiscono bene in diversi tessuti e fluidi corporei inclusi la bile, la cistifellea, la cute, l'appendice, le tube di Falloppio, l'ovaio, l'utero ed altri.

Non è stata evidenziata alcuna interazione farmacocinetica tra il sulbactam ed il cefoperazone quando vengono somministrati insieme sotto forma di SULPERAZONE.

Inoltre, il cefoperazone non compete con la bilirubina per i siti di legame con le proteine plasmatiche.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi farmacotossicologici hanno dimostrato che i due componenti dell'associazione sulbactam/cefoperazone non aumentano la tossicità l'uno dell'altro. I due composti sono infatti entrati nell'uso clinico già da tempo e sono state in precedenza condotte ampie valutazioni farmacotossicologiche su ognuno dei due singoli farmaci. Comunque, studi farmacotossicologici sia in somministrazione singola che ripetuta eseguiti su diverse specie animali hanno dimostrato che SULPERAZONE è ben tollerato.

La DL50 per somministrazione endovenosa nei topi maschi è di circa 9300 mg/Kg e nei topi femmina 8200 mg/Kg; per somministrazione intraperitoneale è invece > 6000 mg/Kg sia nel maschio che nella femmina.

La DL50 per somministrazione endovenosa nei topi maschi è di circa 6900 mg/Kg e nei ratti femmine di 7400 mg/Kg, mentre per via intraperitoneale è > 6000 mg/Kg sia nel maschio che nella femmina. Nei cani beagle femmine la DL50 per somministrazione endovenosa è 2000 mg/Kg.

Il cefoperazone ha avuto effetti negativi sulla funzione testicolare dei ratti in età prepuberale a tutte le dosi esaminate. La somministrazione di 1000 mg/Kg/die (circa 16 volte la dose media per l'uomo), ha comportato una riduzione del peso testicolare, l'arresto della spermatogenesi, una riduzione della popolazione di cellule germinali e la vacuolizzazione del citoplasma delle cellule di Sertoli. La gravità della lesione dipendeva dalla dose (range da 100 a 1000 mg/kg/die) e la dose più bassa causava una minore diminuzione degli spermatozoi. Questo effetto non è stato invece osservato nei ratti adulti. Istologicamente le lesioni erano del tutto reversibili, tranne che con i dosaggi più elevati. Tuttavia questi studi non hanno valutato il successivo sviluppo della funzione riproduttiva negli stessi ratti. La correlazione di questi risultati con quelli sugli esseri umani è pertanto sconosciuta.

SULPERAZONE, somministrato per via sottocutanea e per un mese a ratti neonati, suddivisi in gruppi a cui venivano somministrati 300 + 300 mg/kg/die, ha comportato una riduzione del peso testicolare e la presenza di tubuli immaturi. Poiché esiste un'ampia variazione individuale nel grado di maturazione testicolare dei ratti giovani e poiché nei controlli sono stati trovati testicoli immaturi, qualunque relazione con il farmaco è incerta. Non è stato invece ottenuto questo risultato nei cuccioli di cane, anche utilizzando dosi fino a 10 volte superiori la dose media per gli adulti.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Non presenti.

6.2 **Incompatibilità**

Aminoglicosidi

Le soluzioni di SULPERAZONE e aminoglicosidi non devono essere mescolate direttamente, poiché esiste incompatibilità fisica. Se è contemplata una terapia combinata con SULPERAZONE ed aminoglicosidi, essa può essere realizzata tramite infusione endovenosa sequenziale intermittente dei due farmaci a condizione che venga utilizzata una via di infusione endovenosa secondaria separata dalla prima oppure che la via di infusione endovenosa principale venga adeguatamente irrigata con un diluente idoneo nell'intervallo di tempo tra la fine del primo farmaco e l'inizio del secondo. Si raccomanda anche che le dosi di SULPERAZONE siano somministrate nel corso della giornata in momenti il più possibile distanti dalla somministrazione dell'aminoglicoside.

Soluzione di Ringer Lattato

La ricostituzione iniziale con Soluzione di Ringer Lattato deve essere evitata, poiché questa combinazione si è rivelata incompatibile. Tuttavia, è possibile adottare un processo di diluizione in due fasi, procedendo per una ricostituzione preliminare in acqua per preparazioni iniettabili, che permetterebbe quindi di ottenere una soluzione compatibile quando poi ulteriormente diluita in Soluzione Ringer Lattato (vedere paragrafo 6.6).

Lidocaina

La ricostituzione iniziale con soluzione di lidocaina cloridrato al 2% deve essere evitata, poiché questa combinazione si è rivelata incompatibile. Tuttavia è possibile adottare un processo di diluizione in due fasi, procedendo per una ricostituzione preliminare in acqua per preparazioni iniettabili, che permetterebbe quindi di ottenere una soluzione compatibile quando poi ulteriormente diluita con soluzione di lidocaina HCl al 2% (vedere paragrafo 6.6).

6.3 **Periodo di validità**

2 anni.

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Polvere per soluzione iniettabile

Astuccio contenente 1 flaconcino da 500 mg sulbactam + 500 mg cefoperazone

Astuccio contenente 1 flaconcino da 500 mg sulbactam + 1 g cefoperazone

Astuccio contenente 1 flaconcino da 1 g sulbactam + 1 g cefoperazone

Astuccio contenente 1 flaconcino da 1 g sulbactam + 2 g cefoperazone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ricostituzione

Dosaggio di sulbactam + cefoperazone (g)	Volume del diluente	Concentr. max finale (mg/ml)
0.5 + 0.5	3.4	125 + 125
0.5 + 1.0	3.2	125 + 250
1.0 + 1.0	6.7	125 + 125

1.0 + 2.0

6.2

125 + 250

SULPERAZONE è compatibile con questi diluenti: acqua per preparazioni iniettabili, destrosio 5%, soluzione salina normale, destrosio 5% in soluzione salina 0,225% e destrosio 5% in soluzione salina normale. Cefoperazone è compatibile a concentrazioni che vanno da 10 a 250 mg/ml di diluente. Sulbactam è compatibile a concentrazioni che vanno da 5 a 125 mg/ml di diluente.

Soluzione di Ringer Lattato

Per la ricostituzione usare acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 6.2). E' necessario un processo di diluizione in due fasi (illustrato nella tabella precedente) con l'uso di acqua per preparazioni iniettabili ulteriormente diluita con Soluzione di Ringer Lattato per una concentrazione di sulbactam pari a 5 mg/ml (usare 2 ml di soluzione iniziale in 50 ml di Soluzione di Ringer Lattato oppure 4 ml di soluzione iniziale in 100 ml di Soluzione di Ringer Lattato).

Lidocaina

Per la ricostituzione usare acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 6.2). Per una concentrazione di cefoperazone pari o superiore a 250 mg/ml, è necessario un processo di diluizione in due fasi (illustrato nella tabella precedente) con l'uso di acqua per preparazioni iniettabili ulteriormente diluita con lidocaina al 2%, per ottenere soluzioni contenenti fino a 250 mg di cefoperazone e 125 mg di sulbactam per ml in una soluzione di lidocaina HCl al 0.5% circa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PFIZER ITALIA S.r.l.
Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SULPERAZONE 500 mg + 500 mg polvere per soluzione iniettabile - A.I.C. N. 028409011
SULPERAZONE 500 mg + 1 g polvere per soluzione iniettabile - A.I.C. N. 028409023
SULPERAZONE 1 g + 1 g polvere per soluzione iniettabile - A.I.C. N. 028409035
SULPERAZONE 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile - A.I.C. N. 028409047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 1996
Data del rinnovo più recente: 17 ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO