



SULPERAZON* 1.5g
(Sulbactam / Cefoperazona)
Polvo para Solución inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

SULPERAZON 1.5 g Polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de SULPERAZON contiene:
Sulbactam sódico equivalente a 500 mg de Sulbactam
Cefoperazona sódica equivalente a 1 g de Cefoperazona

Excipiente(s) con efecto conocido:

SULPERAZON 1.5 g Polvo para Solución inyectable contiene 3.7 mmol (u 84.85 mg) de sodio por vial. Debe tomarse en consideración para pacientes con una función renal reducida o pacientes con una dieta controlada en sodio.

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 7.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o intramuscular, según lo indique el médico

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones terapéuticas

SULPERAZON está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son causadas por organismos susceptibles:

- Infecciones del tracto respiratorio (superior e inferior);
- Infecciones del tracto urinario (superior e inferior);
- Peritonitis, colecistitis, colangitis y otras infecciones intra-abdominales;
- Septicemia;
- Meningitis;
- Infecciones de la piel y tejidos blandos;
- Infecciones de los huesos y las articulaciones;
- Enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis, gonorrea y otras infecciones del tracto genital.

5.2 Posología y forma de administración

SULPERAZON (combinación de sulbactam sódico/cefoperazona sódica) está disponible en frascos sólo para uso parenteral.

La combinación sulbactam sódico/cefoperazona sódica, está disponible como un polvo seco para reconstitución en una proporción 1:2 en términos de sulbactam y cefoperazona libre. Viales con una proporción de 1:2 contienen el equivalente de 500 mg + 1000 mg de sulbactam y cefoperazona respectivamente.

Posología

Uso en Adultos

La dosis usual en adultos de SULPERAZON es de 2 a 4 g por día (es decir, 1 a 2 g por día de actividad de cefoperazona) administrada intravenosamente o intramuscularmente en dosis divididas equitativamente cada 12 horas.

Proporción	SBT/CPZ (g)	Actividad de Sulbactam (g)	Actividad de Cefoperazona (g)
1:2	1.5 – 3.0	0.5 – 1.0	1.0 – 2.0

En infecciones severas o refractarias, la dosis diaria de SULPERAZON puede ser incrementada hasta 8 g (es decir, 4 g de actividad de cefoperazona) administrado intravenosamente en dosis divididas equitativamente cada 12 horas. La dosis diaria máxima recomendada de sulbactam es de 4 g (8 g de SULPERAZON).

Uso en Disfunción Hepática

Ver sección 5.4.

Uso en Disfunción Renal

Los regímenes de dosificación de SULPERAZON deben ser ajustados en pacientes con marcada disminución en la función renal (depuración de la creatinina de menos de 30 ml/min) para compensar la depuración reducida del sulbactam. Los pacientes con depuraciones de creatinina de entre 15 y 30 ml/min deben recibir un máximo de 1 g de sulbactam administrado cada 12 horas (dosificación diaria máxima de 2 g de sulbactam), mientras que los pacientes con depuraciones de creatinina de menos de 15 ml/min deben recibir un máximo de 500 mg de sulbactam cada 12 horas (dosificación máxima diaria de 1 g de sulbactam). En infecciones severas puede ser necesario administrar cefoperazona adicional separadamente.

El perfil farmacocinético del sulbactam es alterado significativamente por la hemodiálisis.

La vida media sérica de la cefoperazona es ligeramente reducida durante la hemodiálisis. Por lo tanto, la dosificación debe ser programada para seguir un periodo de diálisis.

Uso en Ancianos

Ver sección 6.2.

Población Pediátrica

La dosificación usual de SULPERAZON en niños es de 40 a 80 mg/Kg/día (es decir, 20-40 mg/Kg/día de cefoperazona) en 2 a 4 dosis divididas equitativamente.

Proporción	SBT/CPZ mg/kg/día	Actividad de Sulbactam mg/kg/día	Actividad de Cefoperazona mg/kg/día
1:2	30 – 60	10 – 20	20 - 40

En infecciones serias o refractarias, estas dosificaciones pueden ser incrementadas hasta 160 mg/Kg/día (80 mg/Kg/día de cefoperazona). Las dosis deben ser administradas en 2 a 4 dosis divididas equitativamente (ver sección 5.4 y sección 6.3).

Uso en Neonatos

Para los neonatos en la primera semana de vida, el fármaco debe ser administrado cada 12 horas. La dosificación diaria máxima de sulbactam en pacientes pediátricos no debe de exceder los 80 mg/kg/día (160 mg/kg/día de SULPERAZON). En casos donde las dosis por encima de 80 mg/kg/día de actividad de cefoperazona son necesarias, debe administrarse cefoperazona adicional separadamente (ver sección 5.4).

Modo de administración

Administración intravenosa

Para infusión intermitente, cada vial de SULPERAZON debe ser reconstituido con una cantidad apropiada (ver sección 7.6) de dextrosa al 5% en agua, Inyección de cloruro de sodio al 0.9% o agua para inyección y luego diluir a 20 ml con la misma solución seguida por la administración en 15 a 60 minutos.

La solución de lactato de Ringer es un vehículo adecuado para la infusión intravenosa, sin embargo, no para la reconstitución inicial (ver sección 7.2 y sección 7.6).

Para inyecciones intravenosas, cada vial debe ser reconstituido tal y como se menciona líneas arriba y ser administrado sobre un mínimo de 3 minutos.

Administración intramuscular

La lidocaína clorhidrato al 2% es el vehículo adecuado para la administración intramuscular, sin embargo, no para la reconstitución inicial (ver sección 7.2 y sección 7.6).

5.3 Contraindicaciones

SULPERAZON está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las penicilinas, sulbactam, cefoperazona, o cualquiera de las cefalosporinas.

5.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad (anafiláctica) serias y ocasionalmente fatales han sido reportadas en pacientes que reciben terapia con cefalosporinas o betalactámicos incluyendo sulbactam/cefoperazona. Estas reacciones son más capaces de ocurrir en individuos con una historia de reacciones de hipersensibilidad hacia múltiples alérgenos.

Si ocurriese una reacción alérgica, el fármaco debe ser discontinuado y debe instituirse una terapia apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediata con epinefrina. El manejo con oxígeno, esteroides intravenosos y de las vías aéreas, incluyendo la intubación, debe ser administrado como se indica (ver sección 5.8 Efectos adversos).

Se han reportado reacciones cutáneas graves y ocasionalmente fatales como necrólisis epidérmica tóxica (TEN), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y dermatitis exfoliativa en pacientes tratados con sulbactam/cefoperazona. Si se produce una reacción cutánea grave, se debe interrumpir la administración de sulbactam/cefoperazona y se debe iniciar el tratamiento adecuado [ver sección 5.8 Efectos adversos].

Uso en pacientes con disfunción Hepática

La cefoperazona es ampliamente excretada en la bilis. La vida media sérica de la cefoperazona es generalmente prolongada y la excreción urinaria del fármaco incrementada en los pacientes con enfermedades hepáticas y/o obstrucción biliar. Aún con disfunción hepática severa, las concentraciones terapéuticas de cefoperazona son obtenidas en la bilis y sólo se obtiene un incremento de 2 a 4 veces en la vida media.

La modificación de la dosis puede ser necesaria en casos de obstrucción biliar severa, enfermedad hepática severa o en casos de disfunción renal asociada con cualquiera de estas condiciones.

En pacientes con disfunción hepática e insuficiencia renal concomitante, las concentraciones séricas de la cefoperazona deben ser cuidadosamente monitorizadas y ajustar la dosis según sea necesario. En estos casos la dosis no debe exceder los 2 g/día de cefoperazona sin una estrecha monitorización de las concentraciones séricas.

General

Se han reportado casos de hemorragia grave, incluyendo muertes, con sulbactam/cefoperazona. Al igual que con otros antibióticos, la deficiencia de Vitamina K que resulta en coagulopatía ha ocurrido en pacientes tratados con sulbactam/cefoperazona. El mecanismo está más probablemente relacionado a la supresión de la flora intestinal la cual normalmente sintetiza esta vitamina. Aquellos en riesgo incluyen a los pacientes con una dieta pobre, estados de malabsorción (es decir, fibrosis quística) y los pacientes en regímenes de alimentación intravenosa prolongada. El tiempo de protrombina (o INR) debe ser monitorizado en estos pacientes, y los pacientes que reciben terapia anticoagulante y administrarse vitamina K exógena como se indica. Discontinuar sulbactam/cefoperazona si existe sangrado persistente y no se identifican explicaciones alternativas.

Como con otros antibióticos, el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles puede ocurrir durante el uso prolongado de SULPERAZON. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente durante el tratamiento. Como con cualquier agente sistémico potente, se recomienda controlar periódicamente si hay una disfunción orgánica sistémica durante el tratamiento prolongado; esto incluye los sistemas renal, hepático y hematopoyético. Esto es particularmente importante en los neonatos, especialmente cuando son prematuros, y otros lactantes.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo el sulbactam sódico/cefoperazona sódica y puede fluctuar en severidad desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon desencadenando un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B las cuales contribuyen al desarrollo de *C. difficile* asociado con diarrea. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas causan aumento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. CDAD debe ser considerado en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibióticos. Se necesita una historia médica cuidadosa a partir de que se haya reportado CDAD, al ocurrir por más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Población Pediátrica

SULPERAZON ha sido efectivamente empleado en niños. No se ha estudiado ampliamente en infantes prematuros o neonatos. Por lo tanto, en el tratamiento de niños prematuros y neonatos, los beneficios potenciales y los posibles riesgos deben ser considerados antes de instituir la terapia (ver sección 6.3).

En neonatos con kernicterus, la dosis de cefoperazona no reemplaza a la bilirrubina de los lugares de unión a las proteínas plasmáticas.

El vial de este producto contiene caucho de látex. Podría causar reacciones alérgicas severas.

5.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Terapia combinada

Debido al amplio espectro de actividad del SULPERAZON, muchas infecciones pueden ser tratadas adecuadamente con sólo este antibiótico. Sin embargo, SULPERAZON puede ser empleado concomitantemente con otros antibióticos. Si se emplea un aminoglucósido (ver sección 7.2), la función renal debe ser monitorizada durante el curso de la terapia (ver sección 5.2).

Alcohol

Se ha reportado una reacción caracterizada por enrojecimiento, sudoración, dolor de cabeza y taquicardia cuando se ingirió alcohol durante y después del quinto día posterior a la administración de cefoperazona. Una reacción similar también ha sido reportada con otras cefalosporinas y los pacientes deben ser advertidos de los posibles efectos adversos seguidos de la ingestión de bebidas alcohólicas en conjunto con la administración de SULPERAZON. Para los pacientes que requieran alimentación artificial por vía oral o parenteral, se debe evitar las soluciones que contienen etanol.

Interacciones con las Pruebas de laboratorio

Se puede producir una reacción falsa-positiva para la glucosa en la orina con la solución de Benedict o de Fehling.

5.6 Fertilidad, embarazo y Lactancia

Embarazo

Los estudios de reproducción han sido realizados en ratas a dosis de hasta 10 veces la dosis humana y no han revelado ninguna evidencia de alteración de la fertilidad ni hallazgos teratogénicos. Sulbactam y cefoperazona atraviesan la barrera placentaria. Estos son, sin embargo, estudios no adecuados y bien-controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta humana, SULPERAZON debe ser empleado durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia

Sólo pequeñas cantidades de sulbactam y cefoperazona son excretadas en la leche humana. Aunque ambas drogas pasan pobremente a la leche materna de las madres lactantes, se debe tener precaución cuando sulbactam/cefoperazona es administrado a una madre lactante.

5.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

La experiencia clínica con sulbactam/cefoperazona indica que es casi improbable perjudicar la habilidad del paciente para la conducción o uso de maquinaria.

5.8 Efectos adversos

Sulbactam/cefoperazona es generalmente bien tolerado. La mayoría de los eventos adversos son de severidad leve a moderada y son tolerados con tratamiento continuo.

Las siguientes reacciones adversas han sido observados y reportadas durante el tratamiento con sulbactam/cefoperazona con la siguiente frecuencia: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10\ 000$); no conocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Todas las RAMs listados en el inserto son presentadas por MedDRA SOC y se presentan en el orden de importancia clínica.

Clase de Sistema u Órgano	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia † Leucopenia † Prueba de Coombs directa positiva † Disminución de la hemoglobina † Disminución del hematocrito † Trombocitopenia †	Coagulopatía*, Eosinofilia †		Hipoprotrombinemia
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico*§, Reacción anafiláctica*§, Reacción anafilactoide §, incluido shock* Hipersensibilidad*§
Trastornos del sistema nervioso			Dolor de cabeza	
Trastornos vasculares				Hemorragia*§, Vasculitis* Hipotensión*
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas Vómitos		Colitis pseudomembranosa*
Trastornos hepato biliares	Aumento de la alanino aminotransferasa † Aumento de la aspartato aminotransferasa † Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre †	Aumento de la bilirrubina en sangre †		Ictericia*
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos			Prurito Urticaria	Necrólisis epidérmica tóxica *§, Dermatitis exfoliativa*§, Síndrome de Stevens Johnson Erupción maculopapular
Trastornos renales y urinarios				Hematuria*

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración			Flebitis en el lugar de la infusión Dolor en el lugar de la inyección Pirexia Escalofríos	
--	--	--	--	--

Categorías del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) III: *Muy frecuente*: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); *Frecuente*: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); *Poco frecuente*: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$); Frecuencia no conocida: no es posible estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.

*RAM Identificado después de la comercialización

†En el cálculo de la frecuencia de las reacciones adversas al medicamento (RAM) como anomalías de laboratorio, se incluyeron todos los valores de laboratorios disponibles, incluidos aquellos de pacientes con anomalías en el periodo basal. Se adoptó este método conservador debido a que los datos sin procesar no permitían distinguir entre el subconjunto de pacientes con anomalías en el periodo basal que tuvieron cambios emergentes del tratamiento importantes en los valores de laboratorio de aquellos pacientes con anomalías en el periodo basal que no tuvieron cambios emergentes del tratamiento importantes en los valores de laboratorio.

En el caso de los leucocitos, los neutrófilos, las plaquetas, la hemoglobina y el hematocrito, sólo se informan las anomalías en los estudios. No se hace distinción entre aumentos y disminuciones.

§: Se han informado casos mortales.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Es importante reportar la sospecha de las reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales sanitarios informar sobre cualquier sospecha de reacción adversa.

5.9 Sobredosis

Se dispone de información limitada sobre la toxicidad aguda de la cefoperazona sódica y el sulbactam sódico en humanos. Se esperaría que una sobredosis de estos fármacos produzca manifestaciones que son principalmente extensiones de las reacciones adversas reportadas con el fármaco. Debe de considerarse el hecho de que las altas concentraciones de CSF de antibióticos betalactámicos pueden causar efectos neurológicos, incluyendo convulsiones. Debido a que la cefoperazona y el sulbactam son ambos extraídos de la circulación por hemodiálisis, estos procedimientos pueden aumentar la eliminación de la droga del cuerpo si la sobredosis se produce en los pacientes con función renal dañada.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades farmacodinámicas

Clase farmacoterapéutica: Antibacteriano para uso sistémico.

Código ATC: J01DA.

SULPERAZON es una combinación de sulbactam sódico/cefoperazona sódica. Sulbactam sódico es un derivado del núcleo de penicilina básico. Es un inhibidor irreversible de beta-lactamasa sólo para uso parenteral. Químicamente es una sulfona del penicilinato sódico. Contiene 92 mg de sodio (4 mEq) por gramo. Sulbactam es un polvo cristalino blanquecino que es altamente soluble en agua. El peso molecular es 255.22.

Cefoperazona sódica es un antibiótico cefalosporínico semisintético de amplio espectro de tercera generación sólo para uso parenteral. Contiene 34 mg de sodio (1.5 mEq) por gramo. La cefoperazona es un polvo cristalino blanco que es libremente soluble en agua. El peso molecular es 667.65.

Mecanismo de acción

El componente antibacteriano del SULPERAZON es la cefoperazona, una cefalosporina de tercera generación, la cual actúa contra los organismos sensibles durante la etapa de la multiplicación activa por inhibición de la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular. Sulbactam no posee ninguna actividad antibacteriana útil, excepto contra *Neisseriaceae* y *Acinetobacter*. Sin embargo, los estudios bioquímicos con los sistemas bacterianos libres de células han demostrado que es un inhibidor irreversible de muchas importantes beta-lactamasas producidas por organismos resistentes a antibióticos betalactámicos.

El potencial para la prevención del sulbactam de la destrucción de las penicilinas y cefalosporinas por los organismos resistentes fue confirmado en estudios con organismos completos empleando cepas resistentes, en los que sulbactam mostró una marcada sinergia con las penicilinas y cefalosporinas. Como el sulbactam también se une con algunas penicilinas que se unen a proteínas, las cepas sensibles también se vuelven a menudo más susceptibles al SULPERAZON que a la cefoperazona sola.

La combinación de sulbactam y cefoperazona es activa contra todos los organismos sensibles a la cefoperazona. Adicionalmente demuestra una actividad sinérgica (hasta cuatro veces la reducción en las concentraciones mínimas inhibitorias para la combinación versus aquellos para cada componente) en una variedad de organismos, más marcadamente los siguientes: *Haemophilus influenzae*, especies de *Bacteroides*, especies de *Staphylococcus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

SULPERAZON es activo *in vitro* contra una amplia variedad de organismos clínicamente importantes:

Organismos Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (cepas que producen o no penicilinas), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (inicialmente *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico del Grupo A), *Streptococcus agalactiae* (estreptococo beta-hemolítico del Grupo B). Muchas otras cepas de estreptococos beta-hemolíticos. Muchas cepas de *Streptococcus faecalis* (enterococos).

Organismos Gram-negativos: *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter*, especies de *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (inicialmente *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (inicialmente *Proteus rettgeri*), especies de *Providencia*, especies de *Serratia* (incluyendo *S. marcescens*), *Salmonella* y especies de *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* y algunas otras especies de *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.

Organismos Anaeróbicos: bacilos Gram-negativos (incluyendo *Bacteroides fragilis*, otras especies de *Bacteroides* y especies de *Fusobacterium*); Cocos Gram-positivos y Gram-negativos (incluyendo *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y especies de *Veillonella*); bacilos Gram-positivos (incluyendo al *Clostridium*, *Eubacterium* y especies de *Lactobacillus*).

Los siguientes rangos de susceptibilidad han sido establecidos para SULPERAZON:

Concentración Mínima Inhibitoria (MIC)
(mcg/ml expresado como concentraciones de cefoperazona)

Susceptible	≤16
Intermedio	17-63
Resistente	≥ 64

Tamaño de la zona del disco de susceptibilidad – mm (Kirby-Bauer)

Susceptible	≥ 21
Intermedio	16-20
Resistente	≤ 15

Para las determinaciones de MIC, las diluciones en serie de SULPERAZON pueden ser empleadas con un método de dilución en agar o caldo. Se recomienda el uso de un disco de prueba de susceptibilidad conteniendo 30 mcg de sulbactam y 75 mcg de cefoperazona. Un reporte del laboratorio de “Susceptible” indica que el organismo infectante es más probable que responda a la terapia con SULPERAZON y un reporte de “Resistente” indica que el organismo no es probable que responda. Un reporte de “Intermedio” sugiere que el organismo podría ser susceptible al SULPERAZON si se emplea una dosis mayor o si la infección está confinada a los tejidos o fluidos donde se alcanzan niveles altos de antibiótico.

Se recomiendan los siguientes límites de control de calidad para los discos de susceptibilidad de sulbactam/cefoperazona de 30 mcg/75 mcg.

CEPA DE CONTROL	TAMAÑO DE LA ZONA (mm)
<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	23 - 30

6.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El promedio de las concentraciones máximas de sulbactam y cefoperazona después de la administración de 2 gramos (proporción 1:1) de SULPERAZON (1 g de sulbactam + 1 g de cefoperazona) por vía intravenosa durante 5 minutos en voluntarios sanos fue de 130 y 236,8 mcg/ml, respectivamente, luego de una dosis única. Esto refleja el mayor volumen de distribución para sulbactam (Vd = 18.0-27.6 L) en comparación con cefoperazona (Vd = 10.2-11.3 L).

El promedio de las concentraciones máximas de sulbactam y cefoperazona después de la administración de 4,5 gramos (proporción 1:2) de SULPERAZON (1,5 g sulbactam + 3 g de cefoperazona) por vía intravenosa durante 15 minutos en voluntarios sanos fue de 88,3 mcg/ml y 416,1 mcg/ml, respectivamente, después de una dosis única.

Las concentraciones séricas máximas de sulbactam y cefoperazona después de una dosis de 1,5 g de SULPERAZON (0,5 g sulbactam + 1 g de cefoperazona) administrada por vía intramuscular a voluntarios sanos fueron, respectivamente, 11,0 mcg/ml y 45,3 mcg/ml después de la primera dosis y fueron de 29,9 mcg/ml y 58,4 mcg/ml, respectivamente después de la 7ma dosis administrada cada 12 horas.

Eliminación

Aproximadamente el 84% de la dosis de sulbactam y el 25% de la dosis de cefoperazona administrada con SULPERAZON se excretan por el riñón. La mayoría de las dosis restantes de cefoperazona se excreta en la bilis. Después de la administración de SULPERAZON la vida media promedio de sulbactam es de aproximadamente una hora, mientras que para cefoperazona es de 1,7 horas. Las concentraciones séricas han demostrado ser proporcionales a la dosis administrada. Estos valores son consistentes con los valores publicados anteriormente para los agentes cuando se administran solos.

Tras la administración intramuscular de 1,5 de SULPERAZON (0,5 g sulbactam y 1 g cefoperazona) las concentraciones séricas máximas de sulbactam y cefoperazona se observan desde 15 minutos hasta dos horas después de la administración. El promedio de las concentraciones séricas máximas fueron 19.0 y 64.2 mcg/ml para sulbactam y cefoperazona, respectivamente.

Después de dosificación múltiple no hubo cambios significativos en la farmacocinética de cualquiera de los componentes de SULPERAZON que hayan sido reportados y no se ha observado acumulación cuando se administra cada 8 a 12 horas.

Uso en Disfunción hepática

Ver sección 5.4.

Uso en Disfunción renal

En los pacientes con diferentes grados de función renal a los que se les administró SULPERAZON, la depuración corporal total de sulbactam fue altamente correlacionada con la depuración de creatinina estimada. Los pacientes que son funcionalmente anéfricos muestran una vida media significativamente mayor de sulbactam (promedio de 6,9 y 9,7 horas en estudios separados). La hemodiálisis alteró significativamente la vida media, la depuración corporal total y el volumen de distribución de sulbactam. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de cefoperazona en pacientes con insuficiencia renal.

Uso en ancianos

La farmacocinética de SULPERAZON ha sido estudiada en las personas ancianas con insuficiencia renal y compromiso de la función hepática. Tanto sulbactam y cefoperazona mostraron vida media más larga, menor depuración y volúmenes mayores de distribución en comparación con los datos de voluntarios sanos. La farmacocinética de sulbactam se correlacionó bien con el grado de disfunción renal, mientras que para cefoperazona hubo una buena correlación con el grado de disfunción hepática.

Uso en Población Pediátrica

Los estudios realizados en pacientes pediátricos no han mostrado cambios significativos en la farmacocinética de los componentes de SULPERAZON en comparación con los valores del adulto. La vida media promedio en los niños ha variado desde 0,91 hasta 1,42 horas para sulbactam y de 1,44 a 1,88 horas para cefoperazona.

Tanto sulbactam y cefoperazona se distribuyen bien en una variedad de tejidos y fluidos incluyendo bilis, vesícula biliar, piel, apéndice, trompas de Falopio, ovarios, útero y otros.

No hay evidencia de ninguna interacción farmacocinética de fármacos entre sulbactam y cefoperazona cuando se administran juntos en la forma de SULPERAZON.

Cefoperazona no desplaza a la bilirrubina de los sitios de unión a proteínas plasmáticas.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

No contiene excipientes

7.2 Incompatibilidades

Aminoglucósidos

Las soluciones de SULPERAZON y aminoglucósidos no deben mezclarse directamente, ya que existe una incompatibilidad física entre ellos. Si se contempla la terapia de combinación con SULPERAZON y un aminoglucósido, esto se puede lograr mediante la infusión intravenosa intermitente secuencial, siempre que se use un tubo intravenoso secundario separado, y que el tubo intravenoso primario está adecuadamente irrigado con un diluyente aprobado entre las dosis. También se sugiere que las dosis de SULPERAZON sean administradas durante todo el día, a veces tan lejos de la administración del aminoglucósido como sea posible.

Solución de lactato de Ringer

La reconstitución inicial con solución de lactato de Ringer se debe evitar ya que esta mezcla ha demostrado ser incompatible. Sin embargo, un proceso de dilución de dos pasos que involucran la reconstitución inicial en agua para inyección dará lugar a una mezcla compatible cuando se diluya posteriormente con solución de lactato de Ringer (ver sección 7.6).

Lidocaína

La reconstitución inicial con solución de lidocaína HCl al 2% debe ser evitada ya que esta mezcla ha demostrado ser incompatible. Sin embargo, un proceso de dilución de dos pasos que involucran la reconstitución inicial en agua para inyección dará lugar a una mezcla compatible cuando se diluye posteriormente con solución de lidocaína HCl al 2% (ver sección 7.6).

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

7.4 Precauciones especiales para su conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

7.5 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Después de la reconstitución:

La solución reconstituida es estable durante 24 horas a 30 °C. Proteger de la luz.

Reconstitución

Dosificación equivalente de sulb. + cefoperazona (g)	Volumen de diluyente	Concentración máxima final (mg/ml)
0.5 + 1.0	3.2	125 + 250

SULPERAZON ha demostrado ser compatible con agua para inyección, dextrosa al 5%, solución salina normal, dextrosa al 5% en solución salina al 0,225% y dextrosa al 5% en solución salina normal a concentraciones de 10 mg de cefoperazona y 5 mg de sulbactam por ml y hasta 250 mg de cefoperazona y 125 mg de sulbactam por ml.

Solución de lactato de Ringer

El agua estéril para inyección debe ser empleada para la reconstitución (ver sección 7.2 Incompatibilidades). Una dilución de dos pasos se requiere empleando agua estéril para inyección (se muestra en la tabla anterior) diluida adicionalmente con solución de lactato de Ringer a una concentración

de sulbactam de 5 mg/ml (use 2 ml de la dilución inicial en 50 ml o 4 ml de la dilución inicial en 100 ml de solución lactato de Ringer).

Lidocaína

El agua estéril para inyección debe ser empleada para la reconstitución (ver sección 7.2). Para una concentración de cefoperazona de 250 mg/ml o mayor, se requiere una dilución de dos pasos empleando agua estéril para inyección (se muestra en la tabla anterior) diluida adicionalmente con lidocaína al 2% para obtener soluciones que contengan hasta 250 mg de cefoperazona y 125 mg de sulbactam por ml en aproximadamente una solución de lidocaína HCl 0.5 %.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Fabricado por: Haupt Pharma Latina S.R.L. - ITALIA

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)