



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SULPERAZON[®] Polvo para Solución Inyectable 500/1000
(Sulbactam Sódico - Cefoperazona Sódica)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SULPERAZON[®] Polvo para Solución Inyectable 500/1000

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La combinación sulbactam sódico/cefoperazona sódica está disponible como un polvo seco para reconstitución tanto en la proporción de 1:1 como 1:2 en términos de SBT/CPZ libres.

El sulbactam sódico es un derivado del núcleo básico de la penicilina. Es un inhibidor irreversible de las betalactamasas, solamente de uso parenteral. Químicamente es una sulfona del penicilinato sódico. Contiene 92 mg de sodio (4 mEq) por gramo. El sulbactam es un polvo cristalino blancuzco altamente soluble en agua. Su peso molecular es de 255,22.

La cefoperazona sódica es un antibiótico semi-sintético de amplio espectro solo para uso parenteral, de la familia de las cefalosporinas. Contiene 34 mg de sodio (1.5 mEq) por gramo. La cefoperazona es un polvo blanco cristalino libremente soluble en agua. Su peso molecular es 667.65.

3. FORMA FARMACEUTICA

Los frascos ampollas del producto 1:1 contienen el equivalente de 500 mg + 500 mg y 1000 mg + 1000 mg, de sulbactam y cefoperazona, respectivamente. Los frascos ampollas del producto 1:2 contienen el equivalente de 500 mg + 1000 mg y 1000 mg + 2000 mg, de sulbactam y cefoperazona, respectivamente.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Monoterapia

El producto sulbactam/cefoperazona está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones cuando éstas son causadas por microorganismos susceptibles:

Infecciones de 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 Huesos y Articulaciones
 Procesos Inflamatorios Pélvicos, Endometritis, Gonorrea, y Otras Infecciones del Tracto Genital.

Terapia Combinada

Debido al amplio espectro de actividad de la combinación sulbactam/cefoperazona, la mayoría de las infecciones pueden tratarse en forma adecuada con este antibiótico solo. Sin embargo, sulbactam/cefoperazona puede usarse concomitantemente con otros antibióticos, si tales combinaciones están indicadas. Si se utiliza un aminoglucósido (ver Sección **6.2- Incompatibilidades Aminoglucósidos**), deberá monitorearse la función renal durante el curso de la terapia (véase, Sección **4.2 - Posología y Método de Administración Uso en Pacientes con Disfunción Renal**).

4.2 Posología y Método de Administración

Uso en Adultos:

Las siguientes son las recomendaciones de dosificación diaria de sulbactam/cefoperazona en adultos:

Proporción	SBT/CPZ (g)	Sulbactam Actividad (g)	Cefoperazona Actividad (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

Las dosis deberán administrarse cada 12 horas en dosis igualmente divididas.

En caso de infecciones severas o refractarias la dosificación diaria de sulbactam/cefoperazona puede incrementarse hasta 8 g en la proporción 1:1 (por ejemplo, actividad de 4 g de cefoperazona) o hasta 12 g de la proporción 1:2 (por ejemplo, actividad de 8 g de cefoperazona). Los pacientes que reciben la proporción 1:1 pueden requerir cefoperazona adicional administrada en forma separada. Las dosis deberán administrarse cada 12 horas en dosis igualmente divididas.

La dosis diaria máxima recomendada de sulbactam es de 4 g.

Uso en Pacientes con Disfunción Hepática

(Véase Sección 4.4 - **Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Uso en Pacientes con Disfunción Renal

Los regímenes de dosificación de sulbactam/cefoperazona deberán ajustarse en pacientes con un marcado descenso de la función renal (clearance de creatinina inferior a 30 mL/min) a fin de compensar el clearance reducido del sulbactam. Los pacientes con clearance de creatinina entre 15 – 30 mL/min deberán recibir un máximo de 1 gramo de sulbactam administrado cada 12 horas (dosis diaria máxima de 2 g de sulbactam), mientras que los pacientes con clearance de creatinina menores de 15 mL/min deberán recibir un máximo de 500 mg de sulbactam cada 12 horas (dosis diaria máxima de 1 g de sulbactam). En infecciones severas, puede ser necesario administrar cefoperazona en forma adicional.

El perfil farmacocinético del sulbactam es alterado significativamente por la hemodiálisis. La vida media sérica de la cefoperazona se reduce ligeramente durante la hemodiálisis. Por lo tanto, la dosificación deberá programarse para después de un período de diálisis.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

(Ver Sección **5.2-Propiedades Farmacocinéticas**)

Uso en Niños

Las siguientes son las dosis diarias recomendadas para sulbactam/cefoperazona en niños:

Proporción	SBT/CPZ mg/kg/día	Sulbactam Actividad mg/kg/día	Cefoperazona Actividad mg/kg/día
1:1	40-80	20-40	20-40
1:2	30-60	10-20	20-40

Las dosis deberán administrarse cada 6 a 12 horas en dosis igualmente divididas.

En infecciones severas o refractarias, estas dosificaciones pueden incrementarse hasta 160 mg/kg/día para el caso de la proporción 1:1 o hasta 240 mg/kg/día para la proporción 1:2 (160 mg/kg/día de actividad de la cefoperazona). Las dosis deberán administrarse en dos a cuatro dosis igualmente divididas (Ver Sección **4.4 - Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso, Uso en la Infancia** y sección **5.3 Datos de seguridad preclínica, Uso en Pacientes Pediátricos**).

Uso en Recién Nacidos

Para recién nacidos en la primera semana de vida, la droga deberá suministrarse cada 12 horas. La dosis diaria máxima de sulbactam en pacientes pediátricos no deberá exceder de 80 mg/kg/día. Para dosis de sulbactam/cefoperazona que requieran una actividad de cefoperazona mayor a 80 mg/kg/día, podrá utilizarse la proporción 1:2 (Véase Sección **4.4 - Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso - Uso en la infancia**).

Administración Intravenosa

Para infusión intermitente, cada frasco ampolla de sulbactam/cefoperazona deberá reconstituirse con la cantidad apropiada (Ver Sección **6.5 - Instrucciones para su Uso/Manejo Reconstitución**) de Dextrosa al 5% en Agua, Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9%, o de Agua Estéril para Inyección, y luego diluirse a 20 ml con la misma solución empleada, a lo cual sigue su administración en el transcurso de 15 – 60 minutos.

La Solución de Ringer Lactato es un vehículo apropiado para infusión intravenosa, sin embargo, no lo es para la reconstitución inicial (Ver Sección **6.2-Incompatibilidades Solución de Ringer Lactato** y sección **6.5 -Instrucciones para su Uso/Manejo Solución de Ringer Lactato**).

Para inyección intravenosa, cada frasco ampolla deberá reconstituirse en la forma antes descrita y administrarse en el transcurso de un mínimo de tres minutos.

Inyección Intramuscular

La Lidocaína HCl al 2% es un vehículo apropiado para la administración intramuscular, sin embargo, no lo es para la reconstitución inicial (Ver Sección **6.2-Incompatibilidades Lidocaína** y sección **6.5 -Instrucciones para su Uso/Manejo Lidocaína**).

4.3 Contraindicaciones

El uso de la combinación sulbactam/cefoperazona está contraindicado en pacientes con alergia conocida a penicilinas, sulbactam, cefoperazona, o a cualquier cefalosporina.³

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad severas y ocasionalmente fatales (anafilácticas) se han reportado en pacientes que reciben tratamientos con cefalosporinas incluyendo sulbactam/cefoperazona⁸ o con beta-lactámicos. Tales reacciones suelen ocurrir con mayor frecuencia en individuos con historia de reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Si ocurre alguna reacción alérgica, deberá suspenderse la droga e instituirse el tratamiento apropiado.³

Las reacciones anafilácticas severas exigen el tratamiento inmediato, de urgencia, con epinefrina. Entre otras medidas a tomar se incluyen la aplicación de oxígeno, la administración de esteroides intravenosos y el manejo de las vías aéreas, incluyendo la entubación, según resulten indicadas³ (Ver Sección - **4.8 Efectos Adversos**).

Se han informado reacciones cutáneas graves y ocasionalmente fatales como la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la dermatitis exfoliativa en pacientes que recibían terapia con sulbactam/cefoperazona. Si se produce una reacción cutánea grave, se debe suspender la administración de sulbactam/cefoperazona e iniciar el tratamiento adecuado¹⁰ (Ver Sección - **4.8 Efectos Adversos**).

Uso en Pacientes con Disfunción Hepática

La cefoperazona se excreta intensamente en la bilis. La vida media sérica de la cefoperazona usualmente se prolonga y la excreción urinaria de la droga puede verse incrementada en pacientes con enfermedad hepática y/o obstrucción biliar. Aun en condiciones de disfunción hepática severa se obtienen concentraciones terapéuticas de cefoperazona en la bilis y se observa un incremento de apenas 2-4 veces en la vida media.

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

En pacientes con disfunción hepática y deterioro renal concomitante, las concentraciones séricas de la cefoperazona deben ser monitoreadas y ajustadas las dosis, según sea necesario. En estos casos, la dosificación no deberá exceder de 2 g/día de cefoperazona sin un monitoreo cercano de las concentraciones plasmáticas.

Generales

Casos de hemorragia severa, incluyendo fatalidades, se han reportado con sulbactam/cefoperazona.¹² Al igual que con otros antibióticos, ha ocurrido deficiencia de Vitamina K lo que resulta en coagulopatía en pacientes tratados con sulbactam/cefoperazona.¹² El mecanismo está probablemente relacionado con la supresión de la flora intestinal la cual normalmente sintetiza esta vitamina. Entre las personas en riesgo se incluyen los pacientes con deficiencias en la dieta, estados de mala-absorción (por ejemplo, fibrosis cística) y pacientes bajo regímenes de alimentación intravenosa prolongados. En estos pacientes y los pacientes que reciben terapia anticoagulante, se deberá monitorear el tiempo de protrombina, así como también deberá administrarse vitamina K exógena, según sea lo indicado. Se deberá discontinuar sulbactam/cefoperazona si existe sangrado persistente y no se identifican explicaciones alternativas.¹²

Tal como sucede con otros antibióticos, puede ocurrir crecimiento exacerbado de microorganismos no sensibles a la droga durante el uso prolongado de sulbactam/cefoperazona. Los pacientes deberán observarse cuidadosamente durante el tratamiento. Y como sucede con cualquier otro agente sistémico potente, se aconseja controlar periódicamente la posible disfunción de sistemas orgánicos durante una terapia prolongada, esto incluye sistemas renales, hepáticos y hematopoyéticos. Esto es particularmente importante en recién nacidos, especialmente prematuros, y en otros infantes.⁴

Se ha reportado diarrea relacionada con *Clostridium difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo el sulbactam sódico/cefoperazona sódica, y su gravedad varía desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que permite el crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de la CDAD. Las cepas de *C.*

difficile que producen hipertoxina causan mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y es posible que requieran colectomía. Debe considerarse la CDAD en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario hacer un interrogatorio médico cuidadoso, ya que hay informes de CDAD en los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Uso en la Infancia

Sulbactam/cefoperazona ha sido eficazmente utilizado en niños. No existen estudios extensos en niños prematuros ni en recién nacidos. En consecuencia, en el tratamiento de infantes prematuros y neonatos, deberán considerarse los posibles beneficios y los potenciales riesgos involucrados antes de instituir la terapia (Ver Sección **5.3- Datos de seguridad preclínica Clínicos Uso En Pacientes Pediátricos**).

La cefoperazona no desplaza a la bilirrubina desde los sitios de unión a las proteínas del plasma.

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Alcohol

Se ha reportado una reacción caracterizada por enrojecimiento (rubor), sudoración, cefalea y taquicardia cuando se consume alcohol durante la administración de cefoperazona e incluso tan tarde como el quinto día después de la administración de este antibiótico. Una reacción similar se ha reportado con ciertas cefalosporinas, razón por la cual se les deberá advertir a los pacientes que la ingestión de bebidas alcohólicas junto con la administración de sulbactam/cefoperazona se encuentra contraindicada. En pacientes que necesiten la alimentación artificial oral o parenteral, debe evitarse el uso de soluciones que contengan etanol.⁵

Interacciones con las Pruebas de Laboratorio

Falsos positivos en las pruebas de glucosa en la orina pueden ocurrir cuando se utiliza el reactivo de Fehling o el de Benedict.

4.6 Embarazo y Lactancia

Uso durante el Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratas con dosis hasta 10 veces la dosis humana y no revelaron evidencias de alteraciones en la fertilidad como tampoco hallazgos teratogénicos. El sulbactam y la cefoperazona atraviesan la barrera placentaria. No existen, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, esta droga deberá utilizarse durante el embarazo solo si es estrictamente necesario.

Uso durante la Lactancia

Solo pequeñas cantidades de sulbactam y cefoperazona se excretan en la leche materna humana. Aunque ambas drogas llegan pobremente a la leche materna en mujeres en período de lactancia, deberán tomarse precauciones cuando sulbactam/cefoperazona se administre a estas madres.

4.7 Efectos sobre la Capacidad de Conducir y usar máquinas

La experiencia clínica con sulbactam/cefoperazona indica que resulta improbable que se altere la capacidad para conducir y manejar maquinaria.

4.8 Efectos Adversos

Sulbactam/cefoperazona es generalmente bien tolerado. La mayoría de los eventos adversos son de carácter leve o moderado en cuanto a su severidad, y son tolerados con el tratamiento continuo.⁶ Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en ensayos clínicos (estudios comparativos y no comparativos) y en la post-comercialización.

Todas las reacciones adversas en este folleto fueron presentadas por MedDRA SOC y se presentan en orden de importancia clínica.

Reacciones adversas al medicamento (RAM) y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia [†] n/N (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Disminución de hemoglobina	219/283 (77,4% [†])
	Disminución del hematocrito	212/283 (75,0% [†])
	Neutropenia	164/243 (67,5% [†])
	Leucopenia	127/282 (45,0% [†])
	Trombocitopenia	63/247 (25,5% [†])
	Prueba directa de Coombs positiva	17/134 (12,7% [†])
	Eosinofilia ^{†[9]}	18/242 (7,4% [†])
	Coagulopatía* ^[12,13]	4/306 (1,3%)
	Hipoprotrombinemia*	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmune	Shock anafiláctico* ^{§[10]}	Frecuencia no conocida
	Reacción anafiláctica* ^{§[10]}	Frecuencia no conocida
	Reacción anafilactoide ^{§[8]} incluyendo shock*	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad* ^{§[8]}	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	1/306 (0,3%)
Trastornos vasculares	Vasculitis*	Frecuencia no conocida
	Hipotensión*	Frecuencia no conocida
	Hemorragia* ^{§[12,13]}	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	26/306 (8,5%)
	Nauseas	7/306 (2,2%)
	Vómitos	7/306 (2,2%)
	Colitis pseudomembranosa *	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Elevación de fosfatasa alcalina en sangre	106/271 (39,1% [†])
	Elevación de alanina aminotransferasa	49/174 (28,2% [†])
	Elevación de aspartato aminotransferasa	63/272 (23,2% [†])
	Elevación de bilirrubina en sangre	19/273 (7,0% [†])

	Ictericia* ^[8]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	3/306 (0,9%)
	Urticaria	1/306 (0,3%)
	Necrólisis epidérmica tóxica * [§]	Frecuencia no conocida
	Síndrome de Stevens Johnson * [§]	Frecuencia no conocida
	Dermatitis exfoliativa* ^{§[10]}	Frecuencia no conocida
	Rash maculopapular*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Hematuria*	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y del sitio de administración	Flebitis en el sitio de perfusión	2/306 (0,6%)
	Dolor en el sitio de inyección	2/306 (0,6%)
	Fiebre	1/306 (0,3%)
	Escalofríos	1/306 (0,3%)

*RAM identificada post-comercialización

[†]La incidencia fue derivada de los estudios (N = 306). Las pruebas de laboratorio no se realizaron en todos los pacientes; por lo tanto, el número de sujetos que se evalúan se da como el denominador para cada prueba. Los valores indicados incluyen todos los sujetos con cambios de laboratorio potencialmente significativos, incluyendo las anomalías identificadas al inicio del estudio.

[§]Fatalidades han sido reportadas.

4.9 Sobredosis

Se cuenta con limitada información acerca de la toxicidad aguda de la cefoperazona sódica y del sulbactam sódico en humanos. Puede esperarse que la sobredosificación de la droga produzca ciertas manifestaciones las cuales corresponden fundamentalmente a extensiones de las reacciones adversas reportadas con la droga. Debe considerarse la probabilidad de aparición de efectos neurológicos, incluyendo ataques epilépticos, provocados por concentraciones altas en el fluido cerebroespinal de antibióticos β -lactámicos. En razón a que la cefoperazona y el sulbactam se pueden remover de la circulación por hemodiálisis, estos procedimientos pueden mejorar la eliminación de la droga del cuerpo en caso de que se presente sobredosificación en pacientes con función renal deteriorada.⁷

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

El componente antibacteriano de sulbactam/cefoperazona es la cefoperazona, una cefalosporina de tercera generación, la cual actúa contra microorganismos sensibles durante su etapa de multiplicación activa, gracias a que inhibe la biosíntesis de los mucopéptidos de la pared celular. El sulbactam no posee ninguna actividad antibacteriana útil, excepto contra *Neisseriaceae* y *Acinetobacter*. Sin embargo, los estudios bioquímicos realizados con sistemas bacterianos sin células, han demostrado que el sulbactam es un inhibidor irreversible de las beta-lactamasas más importantes producidas por los microorganismos resistentes a los beta-lactámicos.

El potencial del sulbactam para prevenir la destrucción de penicilinas y cefalosporinas por parte de microorganismos resistentes se confirmó en estudios llevados a cabo en microorganismos completos y usando cepas resistentes; estudios que además demostraron que el sulbactam sódico

exhibía efectos sinérgicos marcados cuando se suministra en asociación con penicilinas y cefalosporinas. Debido a que el sulbactam también se une a algunas proteínas a las cuales se unen las penicilinas, algunas cepas sensibles se tornan más susceptibles a la combinación sulbactam/cefoperazona que a la cefoperazona sola.

La combinación sulbactam/cefoperazona es eficaz contra todos los microorganismos sensibles a la cefoperazona. Por otra parte, la actividad sinérgica (una reducción de hasta cuatro veces las concentraciones inhibitorias mínimas para la combinación versus aquella para cada componente) permite su eficacia contra una amplia variedad de microorganismos, de especialmente marcada en los siguientes:

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

Sulbactam/cefoperazona es activo *in vitro* contra una amplia variedad de microorganismos clínicamente significativos:

Microorganismos Gram-Positivos:

Staphylococcus aureus, cepas productoras y no productoras de penicilinas
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae (anteriormente, *Diplococcus pneumoniae*)
Streptococcus pyogenes (estreptococos beta-hemolíticos del Grupo A)
Streptococcus agalactiae (estreptococos beta-hemolíticos del Grupo B)
La mayoría de las demás cepas de estreptococos beta-hemolíticos
Muchas cepas de *Streptococcus faecalis* (enterococos)

Microorganismos Gram-Negativos:

Escherichia coli
Klebsiella, especies
Enterobacter, especies
Citrobacter, especies
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis

Proteus vulgaris
Morganella morganii (antiguamente *Proteus morganii*)
Providencia rettgeri (antiguamente *Proteus rettgeri*)
Providencia, especies
Serratia, especies (incluyendo *S. marcescens*)
Salmonella y *Shigella*, especies
Pseudomonas aeruginosa y algunas otras especies de *Pseudomonas*
Acinetobacter calcoaceticus
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Bordetella pertusis
Yersinia enterocolitica

Microorganismos Anaeróbicos:

Bacilos Gram-negativos (incluyendo *Bacteroides fragilis*, otras especies de *Bacteroides*, y especies de *Fusobacterium*)

Cocos Gram-positivos y Gram-negativos (incluyendo especies de *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Veillonella*)

Bacilos Gram-positivos (incluyendo especies de *Clostridium*, *Eubacterium* y de *Lactobacillus*)

Los siguientes rangos de susceptibilidad han sido establecidos para sulbactam/cefoperazona:

Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) (Expresada como concentración de cefoperazona en mcg/mL)	
Susceptibles	≤ 16
Susceptibilidad Intermedia	17 - 63
Resistentes	≥ 64
Tamaño del Halo de Inhibición en Pruebas de Sensibilidad en Disco mm (Kirby-Bauer)	
Susceptible	≥21
S. Intermedia	16-20
Resistentes	≤15

Para las determinaciones de CIM, pueden usarse diluciones seriadas de sulbactam/cefoperazona en las proporciones de 1:1 o 1:2 utilizando un método de dilución en agar o en caldo. Se recomienda el uso de un disco de prueba de susceptibilidad que contenga 30 mcg de sulbactam y 75 mcg de cefoperazona. Un informe del laboratorio de "susceptible" indica que el organismo infectante responde con mucha probabilidad a la terapia sulbactam/cefoperazona, y un reporte de "Resistente" indica la probabilidad de que el microorganismo no responda a tal tratamiento. Un

reporte de "S. Intermedia" sugiere que el microorganismo podría ser sensible a sulbactam/cefoperazona si se emplea una dosificación más alta o si la infección se encuentra confinada a tejidos o fluidos en donde se pueden lograr niveles altos de antibiótico.

Los siguientes límites de control de calidad se recomiendan para los discos de la prueba de susceptibilidad de 30 mcg/75 mcg de sulbactam/cefoperazona:

CEPA CONTROL	TAMAÑO DEL HALO (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> , ATCC25923	23 - 30

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Aproximadamente el 84% de la dosis del sulbactam y 25% de la dosis de la cefoperazona administradas en el producto sulbactam/cefoperazona se excretan en el riñón. La mayor parte de la dosis remanente de cefoperazona se excreta en la bilis. Después de la administración de sulbactam/cefoperazona, la vida media promedio del sulbactam es de aproximadamente 1 hora, en tanto que la de la cefoperazona es 1.7 horas. Se ha demostrado que las concentraciones séricas son proporcionales a la dosis administrada. Estos valores son consistentes con los previamente publicados para estos agentes cuando se suministraron solos.

Las concentraciones máximas promedio de sulbactam y cefoperazona después de la administración intravenosa de 2 gramos de sulbactam/cefoperazona (1 g de sulbactam, 1 g de cefoperazona) en el transcurso de 5 minutos fueron 130.2 y 236.8 mcg/ml, respectivamente. Esto refleja un mayor volumen de distribución del sulbactam ($V_d = 18.0-27.6$ L) en comparación con el de la cefoperazona ($V_d = 10.2-11.3$ L).

Después de la administración intramuscular de 1.5 g de sulbactam/cefoperazona (0.5 g de sulbactam, 1 g de cefoperazona) se alcanzaron concentraciones plásmáticas máximas de sulbactam y cefoperazona desde 15 minutos hasta 2 horas después de su administración. Las concentraciones plásmáticas máximas promedio fueron 19.0 y 64.2 mcg/ml para el sulbactam y cefoperazona, respectivamente.

Tanto el sulbactam como la cefoperazona se distribuyen bien hacia una variedad de tejidos y fluidos entre los cuales se incluyen bilis, vesícula biliar, piel, apéndice, trompa de Falopio, ovario, útero, y otros.

No existe evidencia de interacción medicamentosa farmacocinética entre sulbactam y

cefoperazona cuando se administran juntas en la forma de la combinación sulbactam/cefoperazona.

Después de dosis múltiple, no se han reportado cambios significativos en la farmacocinética de los componentes de sulbactam / cefoperazona, como tampoco se ha observado ninguna acumulación cuando se administra cada 8 - 12 horas.

Uso en Pacientes con Disfunción Hepática

Véase Sección 4.4 - Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso.

Uso en Pacientes con Disfunción Renal

En pacientes con diferentes grados de función renal a quienes se les administró sulbactam/cefoperazona, el clearance total corporal del sulbactam se correlacionó altamente con la tasa de clearance de creatinina estimada. Pacientes funcionalmente anéfricos revelaron una vida media de sulbactam significativamente más prolongada (valores promedio de 6.9 y 9.7 horas en dos estudios diferentes). La hemodiálisis significativamente alteró la vida media, la depuración corporal total, y el volumen de distribución del sulbactam. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de la cefoperazona en pacientes con insuficiencia renal.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

La farmacocinética de sulbactam/cefoperazona ha sido estudiada en individuos de edad avanzada con insuficiencia renal y compromiso de la función hepática. Tanto el sulbactam como la cefoperazona exhibieron vidas media más prolongadas, una menor depuración, y volúmenes de distribución más grandes cuando se compararon con valores obtenidos en voluntarios sanos. La farmacocinética del sulbactam se correlaciona bien con el grado de disfunción renal, mientras que la cefoperazona exhibió una excelente correlación con el grado de disfunción hepática.

Uso en Niños

Los estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos no han demostrado la existencia de cambios significativos en la farmacocinética de los componentes de la combinación sulbactam/cefoperazona en comparación con los valores de los adultos. La vida media promedio en niños osciló entre 0.91 y 1.42 horas para el sulbactam y desde 1.44 a 1.88 horas para la cefoperazona.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Uso en Pacientes Pediátricos

La cefoperazona no produjo efectos adversos en las pruebas realizadas en ratas prepubertales a todas las dosis estudiadas.

La administración subcutánea de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces la dosis promedio para adultos) dio como resultado la reducción del peso testicular, supresión de la espermatogénesis, reducción de la población de células germinales y la vacuolación citoplasmática en células de Sertoli. La severidad de las lesiones fue dosis-dependiente en el rango de dosis de 100 - 1000 mg/kg/día; las dosis bajas causaron una disminución moderada de los espermatozoides. Este efecto no se ha observado en ratas adultas. Histológicamente las lesiones fueron del todo reversibles, no sucedió lo mismo cuando se usaron altos niveles de dosificación. Sin embargo, Estos estudios no evaluaron el subsecuente desarrollo de la función reproductiva de las ratas. Se desconoce la extrapolación de estos hallazgos en humanos.

Cuando se suministró sulbactam/cefoperazona (1:1) por vía subcutánea a ratas neonatales durante 1 mes, se observaron pesos testiculares reducidos y túbulos inmaduros en los grupos que recibieron 300 + 300 mg/kg/día. Debido a la existencia de una gran variabilidad en el grado de maduración testicular en las ratas macho jóvenes y a que se encontraron testículos inmaduros en los controles, cualquier relación con la droga del estudio resulta incierta. Ninguno de estos hallazgos se observaron en perros cachorros a dosis unas 10 veces superiores a la dosis promedio para adultos.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Sin excipientes.

6.2 Incompatibilidades

Aminoglucósidos

Las soluciones de sulbactam/cefoperazona y de aminoglucósidos no deberán mezclarse directamente debido a que existe incompatibilidad física entre tales soluciones. En caso de contemplar una terapia de combinación que contenga sulbactam/cefoperazona y un aminoglucósido (véase Sección **4.1-Indicaciones Terapéuticas *Terapia de Combinación***), dicha terapia podrá realizarse a través de la infusión intravenosa secuencial o intermitente, con la condición de que se utilicen ductos intravenosos secundarios por separado, y que los ductos intravenosos primarios sean adecuadamente irrigados con un diluyente aprobado entre las dosis. También se sugiere que la dosis de sulbactam/cefoperazona se administre a lo largo del día en horas lo más distanciadas posibles de la administración del aminoglucósido.

Solución de Ringer Lactato

Deberá evitarse la reconstitución inicial con Solución de Ringer Lactato debido a que esta mezcla ha demostrado ser incompatible. Sin embargo, un proceso de dilución en dos pasos que comprenda la reconstitución inicial en agua para inyección dará como resultado una mezcla compatible útil para el momento en que se realice la dilución con Solución de Ringer Lactato

(véase Sección **6.6 Instrucciones para su Uso y Manipulación Solución de Ringer Lactato**).

Lidocaína

Deberá evitarse la reconstitución inicial con lidocaína HCl al 2% debido a que esta mezcla ha demostrado ser incompatible. Sin embargo, un proceso de dilución en dos pasos que comprenda la reconstitución inicial en agua para inyección dará como resultado una mezcla compatible útil para el momento en que se realice la dilución con lidocaína HCl al 2% (véase Sección **6.6 Instrucciones para su Uso y Manipulación Lidocaína HCl al 2%**).

6.3 Período de Eficacia

24 meses

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla de vidrio incoloro tipo I con tapón de goma de bromo-butilo (libre de látex) siliconado y sello de aluminio.

6.5 Condiciones de Almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C, protegido de la luz

6.5 Instrucciones para su uso/manejo

Reconstitución

Sulbactam/cefoperazona se encuentra disponible en viales con potencias de 1.0 g, 1.5 g, 2.0 g y 3.0 g.

Dosificación Total (g)	Dosificación Equivalente de subb. + cefoperazona (g)	Volumen de Diluyente	Conc. Final Máxima (mg/ml)
1.0	0.5 + 0.5	3.4	125 + 125
2.0	1.0 + 1.0	6.7	125 + 125
1.5	0.5 + 1.0	3.2	125 + 250
3.0	1.0 + 2.0	6.2	125 + 250

Se ha demostrado que sulbactam/cefoperazona es compatible con el agua para inyección, dextrosa al 5% en agua, solución salina normal, dextrosa al 5% en solución salina al 0.225%, y dextrosa al 5% en solución salina normal a concentraciones desde 10 mg de cefoperazona y 5 mg de sulbactam por mL hasta de 250 mg de cefoperazona y 125 mg de sulbactam por mL.

Solución de Ringer Lactato

Deberá emplearse Agua Estéril para Inyección para la reconstitución (véase Sección 6.2 Incompatibilidades *Solución de Ringer Lactato*). Se necesita una dilución en dos pasos usando

Agua Estéril para Inyección para posteriormente diluir con Solución de Ringer Lactato y obtener así una concentración de sulbactam de 5 mg/ml (utilizar 2 ml de la dilución inicial en 50 ml, o 4 ml de dilución inicial en 100 ml de Solución de Ringer Lactato).

Lidocaína

El Agua Estéril para Inyección deberá usarse para la reconstitución (véase Sección 6.2 Incompatibilidades - *Lidocaína*). Para obtener una concentración de cefoperazona de 250 mg/ml o más, se requiere una dilución en dos pasos usando en primer lugar Agua Estéril para Inyección (como se muestra en la tabla anterior) posteriormente diluida con lidocaína al 2% a fin de obtener soluciones que contengan hasta 250 mg de cefoperazona y 125 mg de sulbactam por mL en una solución de lidocaína HCl aproximadamente al 0.5%.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS versión 7.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035

REFERENCIAS

1. 2.5 Clinical Overview: To support addition of ADR frequencies to the label, July 2013.
2. Report of CIOMS Working Groups III and V, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Second Edition.
3. Justin L. Kaplan MD, Robert S. Porter MD, eds. 2011. Merck Manual Of Diagnosis and Therapy, The 19th Ed. Whitehouse Station, NJ. Merck Sharp & Dohme Corp., A Subsidiary of Merck & Co., Inc. ISBN-10: 0-911910-19-0, ISBN-13: 978-0-911910-19-3. ISSN: 0076-6526.
4. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *The Lancet Infectious Diseases*. 2001;1:101-114.
5. Foster TS, Raehl CL, Wilson HD. Disulfiram-like reaction associated with a parenteral cephalosporin. *Am J Hosp Pharm*. 1980;37(6):858-9.
6. Akova M. Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 1:185-8.
7. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):381-93.
8. October 2014_Cefoperazone Sulbactam_2.5 Clinical Overview_CDS Updates: To support addition of text to section 4.4 and addition of ADRs to section 4.8 of the CDS.
9. October 2014_Cefoperazone Sulbactam_2.5 Clinical Overview_Addition of ADR Frequencies to CDS.
10. January 2016 Cefoperazone Sulbactam_2.5 Clinical Overview to Support Addition of Adverse Drug Reactions Anaphylactic Shock, Anaphylactic Reaction, and Dermatitis Exfoliative to Section 4.8, Undesirable Effects; and Addition of Warning Statement on Severe Cutaneous Adverse Reactions to Section 4.4, Special Warnings and Precautions for Use, of the CDS.
11. January 2016 Cefoperazone Sulbactam_2.5 Clinical Overview to Support Updates to the Adverse Drug Reaction Frequency and Category Tables of the Core Data Sheet, in order to Include the Newly Added Adverse Drug Reactions Anaphylactic shock, Anaphylactic reaction, and Dermatitis exfoliative.
12. April 2016 Sulperazone_2.5 Clinical Overview for CDS Update_Addition of Haemorrhage and Coagulopathy. To Support Updates to Section 4.4, Special Warnings and Precautions for Use and Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheet Regarding Hemorrhage.
13. April 2016_Sulperazone_2 5 Clinical Overview for CDS Updates_ADR Frequency_To Support Addition of ADRs to Section 4 8. To Support Updates to the Adverse Drug Reaction Frequency and Category Tables of the Core Data Sheet, to Include Newly Added Adverse Drug Reactions Haemorrhage and Coagulopathy.