



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CEFOPERAZONA - SULBACTAM

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR (IM), INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos betalactámicos. Cefalosporinas de tercera generación.

Código ATC: J01DD62.

3.1. Farmacodinamia

La cefoperazona es un antibiótico betalactámico del grupo de las cefalosporinas (de 3ra. generación) con actividad bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicano de la pared celular bacteriana al unirse e inactivar a las enzimas (proteínas fijadoras de penicilina) implicadas en el proceso. Dicha acción genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que provoca la muerte del microorganismo mediada por autolisinas endógenas.

El sulbactam es un antibiótico betalactámico con actividad antimicrobiana intrínseca insignificante y elevada afinidad por enzimas betalactamasas producidas por algunas bacterias que degradan por hidrólisis a la cefoperazona. Actúa uniéndose irreversiblemente al sitio activo de dichas enzimas inactivándolas e impidiendo así su acción sobre la cefoperazona. Como resultado, el espectro de acción de la cefoperazona se amplía incluyendo ahora a microorganismos productores de betalactamasa, usualmente resistentes a la cefoperazona sola.

La combinación ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) productoras y no productoras de betalactamasa como:

Gram (+): *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococos beta-hemolíticos grupo A), *Streptococcus agalactiae* (estreptococos beta-hemolíticos grupo B), *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. y *Peptococcus* spp.

Gram (-): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas* spp. (incluyendo *P. aeruginosa*),





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Acinetobacter calcoaceticus, *Neisseria gonorrhoeae* y *Bacteroides* spp. (incluyendo *B. fragilis*).

3.2. Farmacocinética

Absorción

Luego de su administración por infusión IV la cefoperazona y el sulbactam alcanzan sus concentraciones plasmáticas pico de inmediato, en tanto que tras su administración IM la concentración máxima de ambos se observa entre las 0,5 y 2 horas.

Distribución

Tanto la cefoperazona como el sulbactam se distribuyen ampliamente a los tejidos y fluidos corporales, atraviesan la placenta y se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna. La cefoperazona se une a proteínas plasmáticas en un 82 - 93% y el sulbactam en aproximadamente un 38%.

Eliminación

Un 25% de la cefoperazona administrada se elimina inalterada por la orina y el resto por vía biliar, mientras que el sulbactam se excreta en un 84% solo por la orina. Sus vidas medias de eliminación son de 1,7 y 1 hora, respectivamente y se prolongan en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

En presencia de insuficiencia renal los parámetros farmacocinéticos no varían, a diferencia de lo observado con sulbactam cuyos valores de vida media se elevan hasta 7 - 10 horas.

Insuficiencia hepática

Debido a la eliminación predominantemente biliar de la cefoperazona, su vida media se incrementa hasta 2 - 4 veces en pacientes con enfermedad hepática grave.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de la cefoperazona. Los ensayos de mutagenicidad *in vivo* e *in vitro* mostraron resultados negativos. Los estudios de reproducción en ratas, ratones y monos con dosis hasta 10 veces superiores a las usadas en humanos no revelaron teratogenicidad, fetotoxicidad ni efectos adversos sobre la fertilidad.

No existe información sobre carcinogenicidad, mutagenicidad o teratogenicidad asociada al sulbactam.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a la combinación cefoperazona - sulbactam.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

La combinación sulbactam sódico - cefoperazona sódica se encuentra en una proporción 1:2 en términos de sulbactam y cefoperazona libre.

Las dosis se expresan en función de la cantidad de cefoperazona presente en la formulación.

5.1. Dosis

Adultos

1 - 2 g de cefoperazona por vía IM o IV dividida en dosis equitativa cada 12 horas. En infecciones severas podrían ser necesarias dosis mayores.

Niños y adolescentes

Neonatos: 20 – 40 mg/kg/día IV, dividido cada 12 horas.

Niños: 20 – 40 mg/kg/día IV, dividido cada 6 – 12 horas.

La duración del tratamiento dependerá del tipo y severidad de la infección y debe mantenerse por el tiempo que sea necesario hasta obtener remisión clínica completa o evidencia de erradicación microbiológica.

5.2. Dosis máxima

Adultos: cefoperazona: 4 g/día, sulbactam: 4 g/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis de la combinación en función del contenido de sulbactam y con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente cuando esta es menor de 30 mL/min. Se ha propuesto el siguiente esquema:

| Depuración de creatinina | Dosis de sulbactam | Frecuencia | Dosis máxima diaria |
|--------------------------|--------------------|---------------|---------------------|
| 15-30 mL/min | 1 g | cada 12 horas | 2 g |
| < 15 mL/min | 500mg | cada 12 horas | 1 g |

En infecciones severas podría resultar necesaria la administración adicional de cefoperazona sola.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (mL/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (en kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = 0,85 \times \text{valor calculado para hombres}$$

Insuficiencia hepática

Por lo general no se requieren ajustes de dosificación. Sólo en presencia de insuficiencia grave u obstrucción biliar y enfermedad renal concomitante podría resultar necesaria una disminución de la dosis. En tales casos se recomienda no exceder de 2 g/día.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración IM: Reconstituir el vial de cefoperazona 1 g - sulbactam 500 mg con aproximadamente 2,5 mL de agua estéril para inyección y diluir luego con solución de lidocaína al 2% hasta un volumen de 4 mL (concentración final de cefoperazona: 250 mg/mL). Administrar mediante inyección profunda en un músculo grande (glúteo).

Administración IV: Reconstituir el vial de cefoperazona 1 g - sulbactam 500 mg con 2,5 mL de agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio al 0,9% y diluir luego con el mismo vehículo hasta un volumen de 20 mL (concentración final de cefoperazona: 50 mg/mL). Administrar mediante infusión IV en un período de 15 - 60 minutos.

En ambos casos (IM e IV), tras reconstituir y diluir de la forma indicada, la estabilidad de la solución final resultante será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Eosinofilia, prueba de Coombs positiva, hipoprotrombinemia.

Poco frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia reducción de la hemoglobina, reducción del hematocrito.

Frecuencia no conocida: Leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafilactoide, incluyendo shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Cefalea.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Hipotensión, vasculitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea.

Poco frecuentes: Náuseas, vómitos.

Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de las pruebas de función hepática y de bilirrubina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción maculopapular.

Raras: Prurito; urticaria.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Elevación transitoria del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica.

Frecuencia no conocida: Hematuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Fiebre, escalofríos, dolor y/o flebitis en el sitio de la inyección.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El consumo de bebidas alcohólicas durante o hasta 72 horas después de finalizado un tratamiento con cefoperazona puede dar lugar a una reacción tipo disulfiram (ANTABUSE®) caracterizada por rubor, náuseas, vómitos, sudoración, cefalea, disnea, hiperventilación, hipotensión y taquicardia.

El uso concomitante de cefalosporinas y medicamentos potencialmente nefrotóxicos (como aminoglicósidos, colistina, polimixina B y vancomicina) o diuréticos de asa (como la furosemida) puede conducir a disfunción renal.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La cefoperazona puede generar resultados falsos positivos en la prueba de Coombs, al igual que en las determinaciones de glucosa en orina cuando se emplean métodos basados en la reducción de las sales de cobre (solución de Benedict o de Fehling y tabletas Clinitest®). La interferencia no ocurre con los métodos analíticos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa (Clinistix®).

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La vía intravenosa sólo debe ser usada cuando esté formalmente indicada, cuando la urgencia lo requiera o cuando esté contraindicada otra vía de administración, preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo la supervisión del médico.

Con el uso de cefalosporinas en general se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de anafilaxia. Por ello, y dado que se ha documentado hipersensibilidad cruzada entre antibióticos betalactámicos con una incidencia cercana al 10%, antes de iniciar un tratamiento con cefoperazona se debe investigar cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, a la penicilina y sus derivados o a otros betalactámicos; en caso positivo, evitar su empleo. Si durante la terapia se presentan signos y/o síntomas de hipersensibilidad, se debe suspender de inmediato la medicación.

El uso prolongado puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que con el uso de antibióticos en general se han reportado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile*, se debe considerar dicha posibilidad con la cefoperazona ante la aparición repentina de diarrea





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo.

Ante el riesgo de una reacción tipo disulfiram (Ver: INTERACCIONES), se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar el consumo de bebidas alcohólicas hasta 5 días después de un tratamiento con la combinación cefoperazona - sulbactam.

En algunos pacientes tratados con cefalosporinas se han reportado casos raros de deficiencia de vitamina K, presumiblemente debido a supresión de la microbiota intestinal que interviene en el proceso de síntesis de esta vitamina. El riesgo en tal sentido resulta particularmente elevado en personas con desnutrición, estados de malabsorción, alcoholismo o que reciben alimentación parenteral por tiempo prolongado. Por ello, al usar cefoperazona en tales circunstancias y/o en pacientes sometidos a terapia anticoagulante, se recomienda precaución y vigilancia periódica de los parámetros de coagulación. En algunos casos podría ser necesaria la administración de vitamina K.

Durante tratamientos prolongados se debe vigilar periódicamente el funcionamiento renal, hepático y hematopoyético de los pacientes.

Usar con precaución en pacientes con disfunción hepática grave y enfermedad renal coexistente, historia de alergia a medicamentos, historia de colitis, trastornos de coagulación o terapia anticoagulante y en pacientes de edad avanzada.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad ni fetotoxicidad en los ensayos experimentales con cefoperazona, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La experiencia clínica con cefoperazona - sulbactam indica que es improbable que esta asociación pueda tener un efecto perjudicial sobre la capacidad del paciente para la conducción o uso de maquinaria.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, a las cefalosporinas, las penicilinas o a otros antibióticos betalactámicos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La información disponible relativa a sobredosis de cefoperazona - sulbactam es limitada. Sin embargo, con base en lo observado con otras cefalosporinas, cabe considerar la posibilidad de efectos adversos neurológicos, incluyendo convulsiones.

10.2. Tratamiento

El tratamiento debe dirigirse al control de la sintomatología y estabilización del paciente. La cefoperazona y el sulbactam son removibles de la circulación por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: intramuscular o intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

La vía IV solo debe usarse cuando está formalmente indicada, cuando la urgencia lo requiera y/o cuando está contraindicada otra vía, preferentemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión del médico.

El uso prolongado e indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula, a otras cefalosporinas o a la penicilina y sus derivados.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Julio de 2022



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

