

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular EFG.
Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular:

Cada vial contiene 1 g de cefazolina (como cefazolina sódica)

Cada ampolla de disolvente contiene 20 mg de hidrocloreuro de lidocaína y 4 ml de agua para preparaciones inyectables.

Una vez reconstituido con los 4 ml de disolvente con lidocaína contenidos en la ampolla, la concentración de la solución es 250 mg de cefazolina (como cefazolina sódica) por ml

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa:

Cada vial contiene 1 g de cefazolina (como cefazolina sódica)

Cada ampolla de disolvente contiene 4 ml de agua para preparaciones inyectables.

Una vez reconstituido con los 4 ml de agua para inyección de la ampolla, la concentración de la solución es de 250 mg de cefazolina (como cefazolina sódica) por ml.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 48 mg de sodio.

Cada ml de solución reconstituida contiene 12 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular

Polvo para solución para inyección intramuscular: polvo blanco o casi blanco.

Disolvente para solución inyectable intramuscular: solución transparente, incolora o ligeramente amarilla.

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa

Polvo para solución inyectable intravenosa: polvo blanco o casi blanco.

Disolvente para solución inyectable intravenosa: solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefazolina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 1 mes (ver secciones 4.2 y 4.4) debidas a microorganismos sensibles a cefazolina (ver sección 5.1):

- Infecciones del aparato respiratorio inferior: exacerbación bacteriana de la bronquitis crónica y neumonía.
- Infecciones del aparato urinario: pielonefritis.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos.

- Infecciones del tracto biliar.
- Infecciones osteoarticulares.
- Septicemia.
- Endocarditis.

El uso de cefazolina debe limitarse a los casos en los que sea necesario un tratamiento parenteral.

Se debe probar la sensibilidad del organismo causante al tratamiento (si es posible), aunque la terapia puede iniciarse antes de que los resultados estén disponibles.

Profilaxis de infecciones perioperatoria: La administración perioperatoria de cefazolina reduce la incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía contaminada o potencialmente contaminada y en aquellos procedimientos en los que la infección de la herida quirúrgica puede representar un riesgo importante para el paciente.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

La dosis seleccionada debe establecerse en función de la infección, el estado del paciente y la sensibilidad del agente causal a la cefazolina (ver sección 5.1).

Adultos: las dosis habituales se recogen en la siguiente tabla (tabla 1):

Tabla 1
Dosis habituales en adultos

<i>Tipo de infección</i>	<i>Dosis</i>	<i>Frecuencia</i>
Infecciones leves causadas por cocos grampositivos sensibles	500 mg	cada 8 horas
Infecciones del tracto urinario no complicadas	1 g	cada 12 horas
Infecciones moderadas a graves causadas por gramnegativos	500 mg-1 g	cada 6-8 horas
Infecciones graves que pongan en riesgo la vida del paciente (p. ej. endocarditis, septicemia)*	1 g-1,5 g	cada 6 horas

* En raras ocasiones se han utilizado dosis de hasta 12 g de cefazolina diarios.

Pacientes adultos con insuficiencia renal: la cefazolina no se excreta completamente. Después de administrar la dosis adecuada según la gravedad de la infección, se deben seguir las siguientes recomendaciones. La tabla siguiente (tabla 2) puede usarse como guía:

Tabla 2
Dosis en adultos con la función renal disminuida

<i>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</i>	<i>Creatinina sérica (mg%)</i>	<i>Dosis</i>
≥ 55	≤1,5	Estándar
35-54	1,6 a 3,0	Estándar cada 8 horas
11-34	3,1-4,5	50 % de la dosis estándar cada 12 horas

≤10	≥4,6	50 % de la dosis estándar cada 18-24 horas
-----	------	--

Todas las recomendaciones de reducción de dosis se aplican después de una dosis de carga inicial adecuada a la gravedad de la infección.

Se recomienda administrar una dosis de mantenimiento a los pacientes después de la hemodiálisis, el régimen de programación dependerá de las condiciones de la diálisis.

Pacientes de edad avanzada: no es preciso realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal.

Niños mayores de 1 mes: una dosis total diaria de 25 a 50 mg/kg de peso, dividida en dos, tres o cuatro dosis iguales, es eficaz en la mayoría de las infecciones leves a moderadas. La dosis total diaria no debe exceder de 100 mg/kg, dividida en cuatro dosis iguales, ni siquiera en casos de infecciones graves (ver tabla 3).

Tabla 3

Dosis en niños mayores de un mes

Peso corporal	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Dosis cada 12 horas con 25 mg/kg de peso corporal al día en 2 dosis divididas	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Dosis cada 8 horas con 25 mg/kg de peso corporal al día en 3 dosis divididas	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
Dosis cada 6 horas con 25 mg/kg de peso corporal al día en 4 dosis divididas	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
Dosis cada 12 horas con 50 mg/kg de peso corporal al día en 2 dosis divididas	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
Dosis cada 8 horas con 50 mg/kg de peso corporal al día en 3 dosis divididas	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
Dosis cada 6 horas con 50 mg/kg de peso corporal al día en 4 dosis divididas	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Dosis cada 8 horas con 100 mg/kg de peso corporal al día en 3 dosis divididas	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg

Dosis cada 6 horas con 100 mg/kg de peso corporal al día en 4 dosis divididas	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
--	--------	--------	--------	--------	--------

En niños con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 40 a 70 ml/minuto) puede ser suficiente el 60 % de la dosis normal diaria dividida cada 12 horas. En niños con insuficiencia moderada (aclaramiento de creatinina de 20 a 40 ml/minuto) puede ser suficiente el 25 % de la dosis normal diaria dividida en dosis cada 12 horas. En niños con disfunción grave (aclaramiento de creatinina de 5 a 20 ml/minuto) deberá ser suficiente el 10 % de la dosis normal diaria cada 24 horas. Todas estas recomendaciones posológicas son aplicables después de la dosis de carga inicial.

Tabla 4
Dosis en niños mayores de un mes con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis
40-70	60 % de la dosis diaria estándar dividida en 2 dosis administradas cada 12 horas
20-40	25 % de la dosis diaria estándar dividida en 2 dosis administradas cada 12 horas
5-20	10 % de la dosis diaria estándar cada 24 horas

La cefazolina no se recomienda en prematuros y niños menores de un mes, ya que no se ha establecido la seguridad en este uso.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento dependerá de la evolución de la enfermedad. En general, se recomienda mantener el tratamiento antibiótico al menos 2 ó 3 días después de que la fiebre haya desaparecido o se tenga prueba de que se ha erradicado el agente causante.

Profilaxis de infección perioperatoria: Para la profilaxis de infección perioperatoria en adultos se recomiendan las siguientes dosis:

- a) 1-2 g por vía intravenosa o intramuscular administrado de media a una hora antes de iniciar la cirugía.
- b) para procedimientos quirúrgicos prolongados (p. ej. dos horas o más) de 500 mg a 1 g por vía intravenosa o intramuscular durante la cirugía (la administración se modificará dependiendo de la duración de la intervención).
- c) 500 mg a 1 g por vía intravenosa o intramuscular cada seis a ocho horas durante 24 horas postoperatorias.

Profilaxis de infección perioperatoria: Para la profilaxis de infección perioperatoria en niños se recomiendan las siguientes dosis :

- a) 25-30 mg/kg para niños hasta un máximo 50mg /kg (la dosis máxima recomendada es de 2g)

Es importante que (1) la dosis preoperatoria se administre entre media hora y una hora antes de iniciar la intervención para conseguir adecuados niveles séricos y tisulares una vez se inicie ésta, y (2) si fuera necesario, administrarla a intervalos apropiados durante la intervención para proveer niveles suficientes de antibiótico en los momentos de mayor exposición a los microorganismos infecciosos.

La administración profiláctica de cefazolina debe generalmente suspenderse dentro de un período de 24 horas después de la intervención. Si hay signos de infección deben obtenerse muestras para cultivo, para poder identificar el microorganismo causal, a fin de que se instaure la terapia apropiada.

En cirugías en las que la infección en el lugar de la operación que pueda representar un riesgo grave para el paciente (p. ej. cirugía a corazón abierto y artroplastias protésicas) la administración profiláctica de cefazolina puede continuarse durante 3-5 días tras la cirugía.

Forma de administración:

La cefazolina se puede administrar mediante inyección intramuscular profunda (i.m.), inyección intravenosa lenta (i.v.) o infusión intravenosa lenta.

Si se utiliza lidocaína como disolvente, la solución resultante nunca debe administrarse por vía intravenosa (ver sección 4.3).

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6

Uso intramuscular: se reconstituye el polvo con el disolvente de la ampolla (lidocaína). Agitar bien hasta que se disuelva. La cefazolina debe ser inyectada en una zona de gran masa muscular. Es infrecuente el dolor en el lugar de la inyección, ya que la ampolla disolvente lleva lidocaína.

Uso intravenosa: cefazolina puede ser administrada por inyección intravenosa directa o por infusión continua o intermitente (nunca disuelta en lidocaína).

- a) *Infusión intravenosa continua o intermitente:* cefazolina se puede administrar por infusión intravenosa utilizando un equipo de infusión estándar, donde la velocidad de infusión está controlada o en un vial de infusión adicional separado. Disolver 1 g de cefazolina en el disolvente proporcionado (no con lidocaína) y luego diluir la solución (1 g solución reconstituida) en 50 a 100 ml de una de las siguientes soluciones para perfusión:
Cloruro de sodio al 0,9%.
Glucosa al 5 %.
Glucosa al 10%.
Ringer lactato.
- b) *Inyección intravenosa directa (bolo):* diluir 1 g reconstituido en un mínimo de 10 ml de agua estéril. Inyectar la solución lentamente durante 3 a 5 minutos (no se debe administrar en menos de tres minutos).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a otros antibióticos betalactámicos (penicilinas, monobactamas y carbapenémicos).

La lidocaína no debe usarse como diluyente para inyección intramuscular en pacientes que son hipersensibles a la lidocaína.

Las soluciones de cefazolina que contienen lidocaína nunca deben administrarse por vía intravenosa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento, debe confirmarse que el paciente no ha demostrado previamente hipersensibilidad después de la administración de cefalosporinas, penicilinas u otros principios activos.

En pacientes con tendencia a alergias, se debe administrar la cefazolina con precaución. Se han documentado reacciones alérgicas cruzadas entre penicilinas y cefalosporinas.

Al igual que todos los antibacterianos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave muy poco frecuentes, que incluyen casos mortales. En caso de una reacción de hipersensibilidad grave, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con cefazolina y tomarse las medidas de urgencia adecuadas. Antes de la administración, se debe esclarecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a la cefazolina, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de betalactámico. Cefazolina debe utilizarse con precaución en presencia de antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a otros betalactámicos que se clasificaron como casos sin gravedad.

Las cefalosporinas pueden ser adsorbidas en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos haciendo que los anticuerpos de estas células reaccionen frente a ellas. Esto puede producir que el test de Coombs sea positivo y en raras ocasiones puede producirse anemia hemolítica. Debido a esta reacción puede producirse reactividad cruzada con penicilinas.

Colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos

En casos de diarrea intensa o persistente, debe considerarse la posibilidad de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos. Esta dolencia puede ser mortal y, por lo tanto, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con cefazolina y administrarse el tratamiento correcto; los antiperistálticos están contraindicados. Ver también sección 4.8.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes que padecen de insuficiencia renal, la dosis o la frecuencia de administración debe ajustarse al grado de insuficiencia renal (ver sección 4.2). Aunque la cefazolina en raras ocasiones provoca insuficiencia renal, se recomienda controlar la función renal, especialmente en pacientes gravemente enfermos que reciben dosis máximas y en pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos, como los aminoglucósidos o los diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida), al mismo tiempo.

Vía intratecal

No debe administrarse por vía intratecal. Se han notificado intoxicaciones graves del sistema nervioso central, que incluyen convulsiones, tras la administración de cefazolina por vía intratecal.

Resistencia bacteriana y sobreinfecciones

El tratamiento prolongado con cefazolina puede dar lugar a bacterias resistentes a la cefazolina. Deben vigilarse atentamente posibles sobreinfecciones en los pacientes. De presentarse, deben tomarse las medidas adecuadas.

Coagulopatías

En casos excepcionales, el tratamiento con cefazolina puede provocar coagulopatías. Los factores de riesgo son la deficiencia de vitamina K en los pacientes o el efecto de otros mecanismos de coagulación (nutrición parenteral, desnutrición, insuficiencia hepática o renal, trombocitopenia). También se puede alterar la coagulación sanguínea en el caso de enfermedades asociadas (hemofilia, úlceras gástricas y duodenales) que pueden provocar o agravar las hemorragias. Por consiguiente, debe controlarse el tiempo de protrombina en los pacientes con estas dolencias. Si se produce una reducción significativa de vitamina K, debe administrarse un suplemento de esta (10 mg/semana).

Hipertensión o insuficiencia cardiaca

En pacientes con hipertensión o insuficiencia cardiaca, debe tenerse en cuenta el contenido de sodio de la solución para preparaciones inyectables.

Uso de lidocaína:

Si se utiliza una solución de lidocaína como disolvente, la cefazolina se debe administrar solo por vía intramuscular. Antes del uso se deben tener en cuenta las contraindicaciones de la lidocaína, las advertencias y otra información relevante de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de la lidocaína (ver sección 4.3).

La solución de lidocaína nunca se debe administrar por vía intravenosa.

Población pediátrica

Bebés prematuros y lactantes menores de un mes de edad

No debe administrarse cefazolina a bebés prematuros ni a lactantes menores de un mes de edad, ya que no existe experiencia adecuada relevante hasta la fecha.

Excipientes:

Este medicamento contiene 48 mg de sodio por cada vial de 1 g de cefazolina equivalente al 2,4 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antibióticos

Debe contemplarse la posibilidad de efectos antagonistas que se han observado in vitro con antibióticos con acción bacteriostática (por ejemplo, tetraciclinas, sulfonamidas, eritromicina, cloranfenicol) cuando estos antibióticos se administren simultáneamente con cefazolina.

Probenecid

Con la administración concomitante de probenecid se reduce el aclaramiento renal de la cefazolina.

Vitamina K1

Algunas cefalosporinas, como cefamandol, cefazolina y cefotetán, pueden interferir en el metabolismo de la vitamina K1, especialmente en casos de deficiencia de vitamina K1. Esto puede requerir la reposición de vitamina K1.

Anticoagulantes

Las cefalosporinas pueden provocar coagulopatías (sección 4.4) en casos muy raros. Durante el uso concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina o heparina) en dosis altas, se deben monitorizar los parámetros de coagulación. Se ha notificado un gran número de casos de aumento de la actividad anticoagulante oral en pacientes que recibieron antibióticos. Es probable que la infección y la inflamación, la edad y la condición general del paciente constituyan factores de riesgo.

En estas condiciones, cuando se produce un desequilibrio del IIN, es difícil determinar qué función cumplen la enfermedad infecciosa y su tratamiento. Sin embargo, algunas clases de antibióticos tienen una mayor participación, en particular las fluoroquinolonas, los macrólidos, las ciclinas, el cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

Sustancias nefrotóxicas

No puede excluirse el aumento del efecto nefrotóxico de los antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, colistina, polimixina B), los medios de contraste yodados, los compuestos de organoplatino, el metotrexato a dosis alta, los medicamentos antivirales (por ejemplo, aciclovir, foscarnet), la pentamidina, la ciclosporina, el tacrolímús y los diuréticos (por ejemplo, furosemida).

Cuando se administran simultáneamente con cefazolina, deben monitorizarse atentamente las pruebas de la función renal.

Pruebas de laboratorio

En las pruebas de laboratorio, es posible que se presenten reacciones de falso positivo de la glucosa en orina cuando se utilice el reactivo de Benedict o el reactivo de Fehling en pacientes tratados con cefazolina. La cefazolina no tiene efecto sobre las mediciones enzimáticas de glucosa en la orina.

Las pruebas de Coombs, directa e indirecta, también pueden presentar resultados de falso positivo. Esto también se aplica a bebés recién nacidos cuyas madres han recibido cefalosporinas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No debe utilizarse Cefazolina durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, sin una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo, ya que la experiencia existente es insuficiente y la cefazolina atraviesa la placenta. Es preferible evitar el uso de cefazolina durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario.

Lactancia

La cefazolina se excreta en la leche materna en concentraciones bajas y, por lo tanto, solamente debe utilizarse después de la evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo. Si se produce diarrea o candidiasis en el lactante durante la lactancia, la madre no debe amamantar a su hijo durante el tratamiento o debe interrumpirse el tratamiento con cefazolina.

Fertilidad

Los estudios en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha observado que la cefazolina tenga algún efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, pueden producirse reacciones adversas (ver también sección 4.8) que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$).
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).
- Muy raras ($\leq 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Candidiasis oral
	Rara	Candidiasis genital (moniliasis), vaginitis. Como en el caso de cualquier antibiótico, el uso prolongado puede provocar la proliferación de bacterias no sensibles. Rinitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	En los hemogramas se observaron leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia, leucocitosis, granulocitosis, monocitosis, linfocitopenia, basofilia y eosinofilia. Estos efectos son raros y reversibles.
	Muy raras	Coagulopatías (coagulación sanguínea) con hemorragia posterior (ver sección 4.4).
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Pirexia
	Muy rara	<i>Shock</i> anafiláctico (inflamación de la laringe con estrechamiento de las vías respiratorias, aumento de la frecuencia cardíaca, respiración difícil, presión arterial disminuida, lengua hinchada, prurito anal, prurito genital, edema facial)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Rara	Hiper glucemia, hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Crisis convulsivas (en pacientes con insuficiencia renal tratados con dosis inadecuadamente altas).
	Rara	Mareo
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Derrame pleural, disnea o dificultad respiratoria, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, diarrea
	Rara	Anorexia
	Muy rara	Colitis pseudomembranosa (esta complicación debe tratarse inmediatamente, si la diarrea está asociada al tratamiento con antibióticos).

Trastornos hepatobiliares	Rara	Aumento transitorio de aspartato-aminotransferasa, alanina-aminotransferasa o fosfatasa alcalina, γ -glutamyl-transferasa, bilirrubina o lactato deshidrogenasa, hepatitis transitoria e ictericia colestásica transitoria.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción
	Poco frecuente	Eritema, eritema multiforme, urticaria, angioedema
	Rara	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos renales y urinarios	Rara	Nefrotoxicidad, nefritis intersticial, nefropatía inespecífica, proteinuria, aumento transitorio del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), generalmente en pacientes tratados simultáneamente con otros posibles agentes nefrotóxicos.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy rara	Prurito vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor en el lugar de la inyección intramuscular, algunas veces con induración
	Rara	Malestar general, fatiga, dolor de pecho

En el caso de diarrea grave y persistente durante o tras el tratamiento con cefazolina, debe consultarse a un médico ya que esta diarrea puede ser un síntoma de una enfermedad grave (colitis pseudomembranosa) que debe tratarse inmediatamente. Los pacientes no deben automedicarse en ninguna circunstancia tomando antiperistálticos (ver sección 4.4).

El uso prolongado de cefalosporinas puede provocar la proliferación de bacterias resistentes a la cefazolina, especialmente *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* y *Candida*. Esto puede dar lugar a sobreinfecciones o la posible formación de colonias de microorganismos o levaduras resistentes (ver sección 4.4).

Estudios

Aumento temporal de AST, ALT, urea en sangre y fosfatasa alcalina sin evidencia clínica de daño renal o hepático.

Los datos en animales han mostrado que la cefazolina tiene un efecto potencialmente nefrotóxico. Aunque esto no se ha demostrado en humanos, no obstante, la posibilidad debe tenerse en cuenta, en particular en pacientes que reciben dosis altas durante períodos prolongados. Se han notificado casos raros de nefritis intersticial y nefropatía inespecífica. Los pacientes afectados enfermaron gravemente y estaban recibiendo varios medicamentos. No se ha establecido el papel de la cefazolina en el desarrollo de la nefritis intersticial u otras nefropatías.

En casos raros, durante el tratamiento se han notificado los siguientes efectos:

- Disminución de los valores de hemoglobina o el hematocrito, anemia, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia y anemia hemolítica.

Durante el tratamiento con ciertas cefalosporinas se han notificado los siguientes casos:

- Pesadillas, mareo, hiperactividad, nerviosismo o ansiedad, insomnio, adormecimiento, debilidad, rubefacción, visión deficiente de los colores, confusión y epilepsia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosis

La sobredosis puede causar dolor, reacciones inflamatorias y flebitis en el lugar de inyección. La administración parenteral de dosis altas de cefalosporinas puede provocar mareos, parestesia y cefalea. Después de una sobredosis de cefalosporinas, pueden producirse convulsiones, en particular en pacientes con nefropatía.

Después de una sobredosis, pueden producirse los siguientes valores anómalos de laboratorio: aumento de la concentración de creatinina, nitrógeno ureico en sangre, enzimas hepáticas y bilirrubina, resultado positivo de la prueba de Coombs, trombocitemia y trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y prolongación del tiempo de protrombina.

Tratamiento de la sobredosis

Si se producen convulsiones, debe interrumpirse inmediatamente la administración del medicamento. Puede estar indicado el tratamiento con antiepilépticos. Deben vigilarse estrechamente los parámetros y las funciones vitales del cuerpo. En caso de una sobredosis grave, cuando el paciente ya no responde a otros tratamientos, la hemodiálisis con hemoperfusión puede ser efectiva, aunque esto no se ha demostrado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos de uso sistémico. Antibacterianos para uso sistémico. Otros antibacterianos betalactámicos, Cefalosporina de primera generación, código ATC: J01DB04.

Mecanismo de acción

Todas las cefalosporinas (antibióticos betalactámicos) inhiben la síntesis de la pared celular y son inhibidores selectivos de la síntesis de peptidoglucano. El primer paso es la unión del fármaco a los receptores celulares (proteínas de unión a la penicilina). Después de esta unión, se bloquea la reacción de la transpeptidasa y se inhibe la síntesis de peptidoglucano. Este proceso provoca la lisis bacteriana.

Mecanismo de resistencia

Los antibióticos betalactámicos contienen el denominado *anillo betalactámico*, que es fundamental para el efecto antimicrobiano. Si este anillo se abre, se pierde su efecto antibiótico. Varias bacterias tienen enzimas (betalactamasas) que pueden abrir este anillo, con lo que se hacen resistentes a este tipo de antibiótico.

Al igual que todas las cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos, se pueden adquirir varios

mecanismos de resistencia según el grupo de bacterias: alteración de la diana (proteínas de unión a las penicilinas, PBPs), degradación enzimática de la estructura central mediante betalactamasas y acceso modificado a la diana. Hay una resistencia cruzada entre las cefalosporinas y las penicilinas. Los microorganismos gramnegativos contienen betalactamasas cromosómicas inducibles, como *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. y *Providencia* spp.; estas deben considerarse resistentes a la cefazolina a pesar de la sensibilidad *in vitro*.

Cefazolina es una cefalosporina semisintética que interfiere en la fase final de la síntesis de la pared de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST vs 11.0):

Patógeno	Puntos de corte CMI (mg/l)	
	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ¹	Nota ¹
<i>Streptococcus</i> spp. De los grupos A, B, C y G	Nota ²	Nota ²
<i>E.coli</i> y <i>Klebsiella</i> spp. (excepto <i>K.aerogenes</i>)*	0.001 ³	4 ⁴
Valores críticos FC-FD (de especies no relacionadas)	≤ 1	> 2

S= sensible, R= resistente.

*Infecciones que se originan en el tracto urinario

¹ La sensibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se infiere a partir de la sensibilidad a la cefoxitina.

² La sensibilidad de los estafilococos de los grupos A, B, C y G a las cefalosporinas se infiere a partir de la sensibilidad a la bencilpenicilina.

³ Los puntos de corte de cefalosporinas para *Enterobacterales* detectarán todos los mecanismos de resistencia clínicamente importantes (incluidos ESBL y AmpC mediada por plásmidos). Algunos aislados que producen betalactamasas son sensibles a las cefalosporinas de tercera o cuarta generación con estos puntos de corte y deben informarse como analizados, es decir, la presencia o ausencia de una BLEE no influye en sí misma en la categorización de la sensibilidad. La detección y caracterización de ESBL se recomiendan para fines de salud pública y control de infecciones.

⁴ Los aislados sensibles a cefadroxilo y/o cefalexina pueden informarse como "sensible con exposición elevada" (I) a cefazolina.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida para ciertas cepas puede variar geográficamente y con el tiempo. Se debería obtener información local de las resistencias sobre especies seleccionadas, sobre todo cuando se trate de infecciones graves. La siguiente información sólo proporciona una idea aproximada de la probabilidad de que el microorganismo sea sensible a cefazolina.

Especies frecuentemente sensible

Aerobios Gram-positivos

Staphylococcus aureus (meticilin-sensible)

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema

Streptococcus, grupos A, B, C y G

Streptococcus pneumoniae

Staphylococcus epidermidis (meticilin-sensible)

Especies con inherentemente resistentes

Citrobacter spp.
Enterobacter spp. (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*)
Morganella morganii
Proteus stuartii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Staphylococcus (meticilin-sensible)
Proteus spp
Klebsiella pneumoniae indol positivo
Proteus mirabilis

La resistencia bacteriana a beta lactámicos puede ser debida a cambios en el lugar de acción del fármaco (PBPs alteradas), a alteración de la permeabilidad de la pared o a inactivación enzimática del fármaco. La cefazolina es relativamente sensible a la betalactamasa estafilocócica.

Algunas cepas de una de las especies incluidas en la lista pueden ser más o menos sensibles al producto declarado para la mayoría de estos microorganismos. Por esta razón, se recomiendan las pruebas de sensibilidad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: cefazolina no tiene una buena absorción en el tracto gastrointestinal, por eso se administra por vía intramuscular o intravenosa.

Tras la administración intramuscular los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 1 y 2 horas. Después de la administración de 500 mg y 1 g por vía intramuscular, se alcanzan niveles plasmáticos máximos de 37,9 µg/ml y 63,8 µg/ml respectivamente.

Distribución: cefazolina se une en un 90 % a proteínas plasmáticas. Tras la administración de una sola dosis de 1 g por vía intravenosa en periodos de 2-3 minutos, se han alcanzado concentraciones máximas en suero de 188,4 µg/ml a los 5 minutos.

Eliminación: la vida media con una función renal normal es de 1,8 horas. Se excreta libre en orina, principalmente por filtración glomerular y, en menor medida, por secreción tubular, siendo aproximadamente el 80 % recuperable a las 24 horas de la siguiente inyección.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios preclínicos de toxicidad a dosis múltiples, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción; estos estudios no han revelado alteraciones que sugieran un riesgo potencial para los seres humanos. No hay estudios disponibles sobre mutagenicidad y carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular:

Vial de polvo: ninguno

Ampolla de disolvente: Lidocaina hidrocloreuro y agua para preparaciones inyectables

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa:

Vial de polvo: ninguno

Ampolla de disolvente: Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

La cefazolina no debe mezclarse con ningún líquido para inyección / perfusión distinto de los indicados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Viales sin reconstituir: 2 años.

Después de la reconstitución: la solución reconstituida con el disolvente es estable durante 8 horas como máximo a 25 °C y durante 24 horas como máximo si se conserva en el frigorífico (2-8 °C).

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para conocer las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y no deben exceder los tiempos anteriores para la estabilidad química y física en uso.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefazolina Normon 1 g intramuscular se presenta en vial transparente de cal sodada de vidrio tipo II cerrado con un tapón de bromobutilo y sellado con una cápsula de aluminio color plata y ampolla de vidrio tipo I. de 4ml con hidrocloreto de lidocaína y agua para preparaciones inyectables.

Tamaños de envase: 1 vial y 1 ampolla
100 viales y 100 ampollas.

Cefazolina Normon 1 g intravenoso se presenta en vial transparente de cal sodada de vidrio tipo II cerrado con un tapón de bromobutilo y sellado con una cápsula de aluminio color plata y ampolla de vidrio tipo I. de 4ml con agua para preparaciones inyectables..

Tamaños de envase: 1 vial y 1 ampolla
100 viales y 100 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cefazolina es un polvo estéril y debe reconstituirse antes de utilizarse en el paciente. El volumen del disolvente utilizado para disolverlo depende de la forma de administración. (Ver sección 4.2).

Añada el volumen recomendado de solución para la reconstitución y agite bien hasta que el contenido del vial se disuelva completamente.

Antes de la administración, los fármacos administrados por vía intravenosa o intramuscular, deben inspeccionarse visualmente para ver si hay decoloración, si la solución y el contenedor lo permiten.

Únicamente se deben utilizar soluciones transparentes y sin partículas

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

Vía intramuscular

Reconstituir el polvo con el disolvente de la ampolla (lidocaína). Remover hasta que se disuelva. La cefazolina debe inyectarse en una gran masa muscular. El dolor en el lugar de la inyección no es común, ya que las ampollas de disolvente contienen lidocaína.

Vía intravenosa

La cefazolina puede administrarse mediante inyección intravenosa directa o mediante infusión continua o intermitente (nunca disuelta en lidocaína).

a) Infusión intravenosa continua o intermitente: la cefazolina se puede administrar mediante infusión intravenosa utilizando un equipo de infusión estándar, donde la velocidad de infusión está controlada, o en un vial de infusión adicional separado. Disolver 1 g de cefazolina en el disolvente provisto (no con lidocaína) y luego diluya la solución (1 g de solución reconstituida) en 50 a 100 mL de una de las siguientes soluciones intravenosas:

Solución de cloruro de sodio al 0,9%

Solución de glucosa al 5%

Solución de glucosa al 10%

Ringer lactato.

b) Inyección intravenosa directa (bolo): diluir 1 g reconstituido en al menos 10 mL de agua esterilizada. Inyecte la solución lentamente durante 3 a 5 minutos (no debe administrarse en menos de tres minutos).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular EFG, con número de registro: 64.848

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa EFG, con número de registro: 64.849

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular EFG:

Fecha de la primera autorización: 17/06/2002

Fecha de la última revalidación quinquenal: 17/06/2012

Cefazolina Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa EFG

Fecha de la primera autorización: 14/06/2002

Fecha de la última revalidación quinquenal: 30/Marzo/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>