



1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

CEFAZOLINA SALA 1 g polvo y disolvente para solución inyectable IM EFG
CEFAZOLINA SALA 1 g polvo y disolvente para solución inyectable IV EFG
CEFAZOLINA SALA 2 g polvo para solución inyectable IV EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CEFAZOLINA SALA 1 g polvo y disolvente para solución inyectable IM EFG
Cada vial contiene 1 g de cefazolina (D.O.E) (como cefazolina sódica)

CEFAZOLINA SALA 1 g polvo y disolvente para solución inyectable IV EFG
Cada vial contiene 1 g de cefazolina (D.O.E) (como cefazolina sódica)

CEFAZOLINA SALA 2 g polvo para solución inyectable IV EFG
Cada vial contiene 2 g de cefazolina (D.O.E) (como cefazolina sódica)

Lista de excipientes, en 6.1.

Una vez reconstituída con su disolvente, la solución contiene:

- para las presentaciones de 1 g: 250 mg de cefazolina por ml.

3. FORMA FARMACÉUTICA

CEFAZOLINA SALA 1 g IV y 1 g IM: polvo y disolvente para solución inyectable.
CEFAZOLINA SALA 2 g: polvo para solución inyectable.
Polvo blanco o casi blanco higroscópico.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La cefazolina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos sensibles (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 de tejidos blandos;
- Infecciones del tracto biliar;
- Infecciones osteoarticulares;
- Septicemia;
- Endocarditis;
- Profilaxis perioperatoria: La administración perioperatoria de la 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.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuadas de antibióticos.

4.2 Posología y forma de administración

La pauta posológica debe establecerse en función de la infección, el estado del paciente y la sensibilidad del agente causal a la cefazolina.

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

Tabla 1

Dosis habituales en adultos

Tipo de infección	Dosis	Frecuencia
Infecciones leves causadas por cocos gram-positivos susceptibles	500 mg	cada 8 horas
Infecciones del tracto urinario no complicadas	1 g	cada 12 horas
Infecciones moderadas a graves causadas por gram-negativos	500 mg a 1 g	cada 6 a 8 horas
Infecciones graves que pongan en riesgo la vida del paciente (p. ej. Endocarditis, septicemia)*	1 g a 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 severidad 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

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica (mg%)	Dosis
> 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 la dosis se aplican después de una dosis de carga inicial apropiada a la gravedad de la infección.

Ancianos: No es preciso realizar ajuste de dosis en ancianos con función renal normal.

Niños mayores de 1 año: una dosis total diaria de 25 a 50 mg por kg de peso, dividida en 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 ni siquiera en casos de infecciones graves (ver tabla 3).

Tabla 3

Dosis en niños mayores de un año

Peso (Kg)	25mg/kg/día		50mg/kg/día	
	<u>Tres dosis/día</u> Una dosis cada 8h de:	<u>Cuatro dosis/día</u> Una dosis cada 6h de:	<u>Tres dosis/día</u> Una dosis cada 8h de:	<u>Cuatro dosis/día</u> Una dosis cada 6h de:
4,5	40 mg	30 mg	75 mg	55 mg
9,0	75 mg	55 mg	150 mg	110 mg
13,5	115 mg	85 mg	225 mg	170 mg
18,0	150 mg	115 mg	300 mg	225 mg
22,5	190 mg	140 mg	375 mg	285 mg

En niños con insuficiencia renal de 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 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 inicial.

Tabla 4

Dosis en niños mayores de un año con la función renal disminuida

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis
40-70	60 % de la dosis estándar cada 12 horas
20-40	25% de la dosis estándar cada 12 horas
5-20	10% de la dosis 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.

Uso Perioperatorio: Para el uso perioperatorio se recomiendan las siguientes dosis:

- 1-2 g por vía intravenosa o intramuscular administrado de media a una hora antes de iniciar la cirugía.
- Para procedimientos quirúrgicos prolongados (p. ej. dos horas o más) de 0,5 g a 1 g por vía intravenosa o intramuscular durante la cirugía (la administración se modificará dependiendo de la duración de la intervención).
- 0,5 g a 1 g por vía intravenosa o intramuscular cada seis a ocho horas durante 24 horas postoperatorias.

Es importante que 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 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 infectantes.

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 presencia de infección puede ser especialmente devastadora (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:

Administración Intramuscular: se reconstituye con el disolvente de la ampolla. 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.

Administración 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 puede administrarse a través de los principales sistemas de infusión de líquidos, controlando la velocidad de infusión, o en un segundo frasco de infusión intravenosa. La reconstitución de 500 mg o 1 g de cefazolina se puede realizar en su disolvente (no en lidocaína) y después diluirse en 50 a 100 ml de una de las soluciones intravenosas indicadas más abajo. La reconstitución de 2 g de cefazolina se realiza en 10 ml de agua para inyección y después se diluye en 100 ml de una de las siguientes soluciones intravenosas:

Cloruro de sodio al 0,9%
Glucosa al 5% o 10%
Glucosa al 5% en Ringer lactato
Cloruro de sodio al 0,9% y Dextrosa al 5%
Cloruro de sodio al 0,45% y Dextrosa al 5%
Ringer lactato
Fructosa al 5% ó 10% en agua para inyección

b) *Inyección intravenosa directa (bolo):* Inyectar la solución lentamente durante 3 a 5 minutos (no se debe administrar en menos de tres minutos).
500 mg o 1 g reconstituidos: se diluyen en un mínimo de 10 ml de agua para inyección.
2 g reconstituidos: se diluyen en un mínimo de 20 ml de agua para inyección.

La solución resultante se inyecta lentamente durante 3 a 5 minutos (no se debe administrar en menos de tres minutos)

4.3 Contraindicaciones

La cefazolina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con cefazolina, se debe investigar cuidadosamente sobre reacciones previas de hipersensibilidad del paciente a la cefazolina o a otros beta-lactámicos. Hay alguna evidencia de alergia cruzada parcial entre las penicilinas y las cefalosporinas. Hay pacientes que han presentado reacciones graves (incluyendo anafilaxis) a ambos fármacos.



En caso de reacción de hipersensibilidad aguda se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y se instaurará el tratamiento adecuado.

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.

Se ha informado de casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos de amplio espectro (incluidos macrólidos, penicilinas semisintéticas y cefalosporinas). Por ello, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea en asociación con el uso de los antibióticos. Son casos con alteración de la flora normal del colon, con desarrollo abundante de *Clostridium difficile*, cuya toxina parece ser la causa de esta colitis. Los casos leves, con cambios mínimos, pueden ceder con la supresión del tratamiento sólo. En los casos moderados o graves se precisa sigmoidoscopia, antibioterapia adecuada, soluciones de electrolitos y proteinoterapia. Cuando la colitis no se resuelva al retirar el antibiótico, o cuando sea grave, el fármaco de elección es la vancomicina oral.

El uso prolongado de cefazolina puede producir sobrecrecimiento de microorganismos como *Candida* spp.

Cuando se administra cefazolina a pacientes con insuficiencia renal, se debe reducir la dosis diaria para evitar toxicidad (ver epígrafe 4.2. *Posología y Método de administración*).

La cefazolina no se debe administrar por vía intratecal. Existen informes de toxicidad severa del SNC, incluidas convulsiones, cuando se administra cefazolina por esta vía.

La cefazolina no se debe administrar a prematuros ni a niños menores de 1 mes ya que no se dispone de datos de seguridad.

Advertencias sobre excipientes:

- Este medicamento contiene 51 mg de sodio por gramo de cefazolina, por lo que se debe emplear con precaución en pacientes con dietas pobres en sodio.
- **CEFAZOLINA SALA 1 g polvo y disolvente para solución inyectable IV EFG** se presenta con agua para inyección como disolvente. Si bien, la vía de administración recomendada es la INTRAVENOSA, también es posible emplear la INTRAMUSCULAR aunque puede aparecer dolor en el lugar de la inyección.
- **CEFAZOLINA SALA 1 g polvo y disolvente para solución inyectable IM EFG** contiene lidocaína para aumentar la tolerancia local de la administración INTRAMUSCULAR, por lo que **no debe emplearse vía INTRAVENOSA** ni en pacientes con historial de hipersensibilidad a la lidocaína.

Uso en deportistas:

CEFAZOLINA SALA 1 g polvo y disolvente para solución inyectable IM EFG contiene lidocaína que puede producir un resultado positivo en controles de dopaje.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción



La cefazolina no debe administrarse junto a otros antibióticos que tengan un mecanismo de acción bacteriostático (por ejemplo, tetraciclinas, sulfomanidas, eritromicina, cloranfenicol) ya que se han observado efectos antagonistas en pruebas *in vitro*.

El probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se administran simultáneamente, lo que da lugar a unos niveles sanguíneos más elevados y más prolongados.

Pruebas de laboratorio:

Las soluciones de Benedict, de Fehling o las tabletas de Clinitest® pueden producir una reacción positiva falsa de glucosuria, pero esto no sucede con las tiras enzimáticas.

Se han presentado tests antiglobulina (Coombs) directos e indirectos positivos; esto puede también ocurrir en neonatos cuyas madres hayan recibido cefalosporinas antes del parto .

4.6 Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este fármaco deberá utilizarse solamente en el embarazo cuando sea claramente necesario. La cefazolina atraviesa fácilmente la barrera placentaria pasando a la sangre del cordón umbilical y al líquido amniótico.

Uso en el parto: cuando se ha administrado cefazolina antes de una cesárea, los niveles en la sangre del cordón han sido aproximadamente de un cuarto a un tercio los niveles maternos. El fármaco no ha demostrado efectos adversos en el feto.

Uso en la lactancia: la cefazolina está presente en muy bajas concentraciones en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra cefazolina a mujeres durante la lactancia.

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.

4.8 Reacciones adversas

Se han observado las reacciones adversas siguientes:

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad): fiebre medicamentosa, erupción cutánea, prurito vulvar, eosinofilia. En casos raros se han descrito reacciones dérmicas graves (Síndrome de Stevens-Johnson) relacionadas con la administración de cefazolina. También pueden producirse reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico)

Infecciones e infestaciones: vaginitis y moniliasis genital.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y pruebas de Coombs directa e indirecta positivas.

Trastornos del sistema nervioso: Ocasionalmente se han comunicado mareo, malestar, fatiga, insomnio, pesadillas, debilidad y crisis convulsivas, especialmente después de la administración de altas dosis a pacientes con marcada insuficiencia renal.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, aftas bucales (candidiasis) y prurito anal en algunos casos. En la mayoría de los casos se trata de reacciones leves y transitorias. Durante el tratamiento o después pueden aparecer síntomas de colitis pseudomembranosa.

Trastornos hepatobiliares: elevación pasajera en los niveles séricos de SGOT, SGPT, bilirrubina, γ -GT y fosfatasa alcalina. Como en el caso de algunas penicilinas y otras cefalosporinas, se han citado raramente hepatitis e ictericia colestática reversibles.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito genital.

Trastornos renales y urinarios: elevación pasajera en los niveles de BUN y creatinina sérica e insuficiencia renal. Raramente, nefritis intersticial y otros factores renales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: se ha comunicado dolor en la zona de inyección intramuscular a veces con induración, así como flebitis en el lugar de la inyección.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos: Pueden incluir dolor, inflamación y flebitis en el lugar de la inyección.

La administración de dosis muy altas de cefalosporinas por vía intravenosa o intramuscular, puede causar mareo, parestesia y dolor de cabeza. Con algunas cefalosporinas pueden aparecer crisis convulsivas, particularmente en pacientes con insuficiencia renal en los que puede ocurrir una acumulación de fármaco (ver epígrafe 4.2 *Posología y forma de administración*). Las anomalías en los análisis del laboratorio pueden ser una elevación de la creatinina, BUN, enzimas hepáticas y bilirrubina, así como test de Coombs positivo, trombocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y prolongación en el tiempo de protrombina.

Tratamiento: Se recomienda un tratamiento de soporte, con monitorización hematológica, de la función renal y de función hepática así como de la coagulación hasta que el paciente se mantenga estable. Si se producen convulsiones, se debe suspender la administración del medicamento inmediatamente; puede administrarse tratamiento anticonvulsivante si está clínicamente indicado. En casos de sobredosis grave, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, se debe considerar combinar hemodiálisis y hemoperfusión, aunque no hay datos que apoyen claramente estas medidas. La diálisis peritoneal es ineficaz.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: J01D. Cefalosporinas. La 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 críticos de concentración máxima inhibitoria (CMI) que separan los microorganismos en sensibles, intermedios y resistentes, son los siguientes:

- Sensibles: CMI ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$
- Intermedios: CMI 16 $\mu\text{g/ml}$
- Resistentes: CMI ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$

La prevalencia de la resistencia 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 que el microorganismo sea susceptible a cefazolina.

SENSIBLES: % de resistencias si son $> 10\%$

Aerobios Gram-positivos

Staphylococcus meticilin-sensibles
Streptococcus pneumoniae (7-70%)
Streptococcus spp.

Aerobios Gram-negativos

Escherichia coli (11-30%)
Haemophilus influenzae (0-17%)
Klebsiella spp (0-30%)
Proteus mirabilis (10-20%)

RESISTENTES:

Aerobios Gram-positivos

Enterococcus spp
*Staphylococcus meticilin-resistentes*¹
Listeria monocitogenes

Aerobios Gram-negativos

Acinetobacter baumannii
Enterobacter
Proteus vulgaris
Morganella morganii
Providencia rettgeri
Pseudomona aeruginosa

Anaerobios

Clostridium difficile
Bacteroides spp.

Otros

Chlamydia
Mycobacterium
Mycoplasma
Rickettsia

¹-La resistencia a meticilina supone de un 30 a un 50% de los estafilococos resistentes

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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: La cefazolina no tiene una buena absorción en el tracto gastrointestinal, y 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 1g por vía intramuscular, se alcanzan niveles plasmáticos máximos de 37,9 mcg/ml y 63,8 mcg/ml respectivamente.

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

Cada ampolla de disolvente contiene:

CEFAZOLINA 1 g polvo y disolvente para solución inyectable IM EFG:
Hidrocloruro de lidocaína 20 mg y agua para inyección c.s.p. 4 ml.

CEFAZOLINA 1 g polvo y disolvente para solución inyectable IV EFG:
Agua para inyección 4 ml.

6.2 Incompatibilidades

No se recomiendan mezclas extemporáneas con otros antibióticos (incluidos aminoglucósidos).

6.3 Periodo de validez

Viales sin reconstituir: 3 años.

Después de la reconstitución: La solución reconstituida con el disolvente es estable durante 8 horas a una temperatura no superior a 25°C y durante 24 horas si se conserva en nevera (2-8°C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar protegido de la luz

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

El producto se acondiciona en viales de vidrio tipo II transparentes con tapones de goma son de goma tipo I de bromobutilo y cápsula flip-off de aluminio/polipropileno. Las ampollas son de vidrio tipo I.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

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.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS REIG JOFRE, S.A.
C/ Gran Capità 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67021

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



septiembre de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO