

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zepilen 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 g de cefazolina como cefazolina sódica.

Excipiente con efecto conocido: sodio.

El contenido de sodio es de 50,6 mg (2,2 mmol) por vial.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión

Polvo blanco o casi blanco, muy higroscópico para solución inyectable o infusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La cefazolina es un agente antibacteriano indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y en niños de más de un mes de edad (véanse las secciones 4.2, 4.4 y 5.1):

- Infecciones cutáneas y de las partes blandas.
- Infecciones de huesos y articulaciones.
- Profilaxis perioperatoria: la profilaxis preoperatoria, intraoperatoria y posoperatoria para reducir la incidencia de ciertas infecciones posoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos en los que existe riesgo de infección o posible riesgo de infección.

El uso de cefazolina se debe limitar a los casos en los que se necesite un tratamiento parenteral.

Se debe probar la susceptibilidad del organismo causante al tratamiento.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso prudente de los agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

La dosificación depende de la sensibilidad del patógeno y la gravedad de la enfermedad.

Posología

Adultos

Infecciones causadas por microorganismos gram positivos altamente sensibles

La dosis habitual en adultos oscila entre 1 y 2 g al día administrada en dos o tres dosis iguales.

Infecciones causadas por microorganismos gram positivos y gram negativos menos sensibles

La dosis habitual oscila entre 3 y 4 g al día administrada en tres o cuatro dosis iguales.

En infecciones graves, como la endocarditis, se pueden administrar dosis de hasta 6 g al día.

Uso profiláctico perioperatorio

Para prevenir la infección posoperatoria en cirugía contaminada o potencialmente contaminada, las dosis recomendadas son:

- 1 g administrado por vía intravenosa de 30 minutos a 1 hora antes del inicio de la cirugía;

- para procedimientos quirúrgicos prolongados (p. ej., 2 horas o más), entre 500 mg y 1 g administrados por vía intravenosa durante la cirugía (administración modificada según la duración del procedimiento operatorio);
- entre 500 mg y 1 g administrados por vía intravenosa cada 6 a 8 horas durante 24 horas después de la operación.

Es importante que:

- (1) la dosis preoperatoria se administre justo (entre 30 minutos y 1 hora) antes del inicio de la cirugía, de modo que haya niveles adecuados de antibiótico en el suero y los tejidos al momento de la incisión quirúrgica inicial; y
- (2) se administre cefazolina, si es necesario, a intervalos apropiados durante la cirugía para proporcionar niveles adecuados del antibiótico en los momentos previstos de mayor exposición a organismos infecciosos.

La administración profiláctica de cefazolina generalmente deberá interrumpirse en un periodo de 24 horas después del procedimiento quirúrgico. En la cirugía en la que la aparición de una infección pueda ser particularmente devastadora (p. ej., cirugía a corazón abierto y artroplastia protésica), la administración profiláctica de cefazolina podrá continuar durante 3 a 5 días después de la finalización de la cirugía.

Pacientes adultos con insuficiencia renal

Los adultos con insuficiencia renal podrán necesitar una dosis más baja para evitar el solapamiento.

Esta dosis más baja puede guiarse determinando los niveles en sangre. Si no es posible, la dosis puede determinarse sobre la base de los valores de NUS y/o aclaramiento de creatinina.

Después de una dosis inicial de 500 mg, se pueden utilizar las siguientes recomendaciones como guía para la dosis de mantenimiento.

Tratamiento de mantenimiento con cefazolina en pacientes con insuficiencia renal

<i>Función renal</i>	<i>NUS (% en mg)</i>	<i>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</i>	<i>Pauta posológica</i>		<i>Vida media en suero (horas)</i>
			<i>Microorganismos gram positivos</i>	<i>Microorganismos gram negativos</i>	
Insuficiencia leve	20-34	70-40	250-500 mg cada 8 horas	500 mg-1 g cada 8 horas	3-5
Insuficiencia moderada	35-49	40-20	125-250 mg cada 12 horas	250-600 mg cada 12 horas	6-12
Insuficiencia grave	50-75	20-5	75-150 mg cada 24 horas	150-400 mg cada 24 horas	15-30

En los pacientes en hemodiálisis, el programa de tratamiento depende de las condiciones de diálisis. Véase también la sección 4.4.

Población pediátrica

Infecciones causadas por microorganismos gram positivos altamente sensibles

Se recomienda una dosis de 25-50 mg/kg de peso corporal dividida en dos a cuatro dosis iguales al día.

Infecciones causadas por microorganismos gram positivos y gram negativos menos sensibles

Se recomienda una dosis de hasta 100 mg/kg de peso corporal dividida en tres o cuatro dosis iguales.

Prematuros y lactantes menores de 1 mes

Como no se ha determinado la seguridad de uso en prematuros y lactantes menores de un mes, no se recomienda el uso de cefazolina en estos pacientes. Véase también la sección 4.4.

Pautas para la dosificación pediátrica

Debe disolverse 1 g de vial con 4 ml de disolvente. Dilución = 225 mg/ml

Peso corporal en kg	25 mg/kg/día en 3 dosis	25 mg/kg/día en 4 dosis
---------------------	-------------------------	-------------------------

	Dosis en mg cada 8 horas	Volumen en ml	Dosis en mg cada 6 horas	Volumen en ml
5	42	0,2	31	0,15
10	85	0,4	62	0,3
15	125	0,5	94	0,4
20	167	0,7	125	0,5
25	208	0,9	156	0,7
Peso corporal en kg	50 mg/kg/día en 3 dosis		50 mg/kg/día en 4 dosis	
	Dosis en mg cada 8 horas	Volumen en ml	Dosis en mg cada 6 horas	Volumen en ml
5	83	0,4	63	0,3
10	166	0,7	125	0,6
15	250	1,1	188	0,8
20	333	1,5	250	1,1
25	417	1,9	313	1,4

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Los niños con insuficiencia renal (como los adultos) podrán necesitar una dosis más baja para evitar el solapamiento.

Esta dosis más baja puede guiarse determinando los niveles en sangre. Si esto no es posible, la dosificación según el aclaramiento de creatinina se podrá determinar de acuerdo con las siguientes pautas.

En niños con insuficiencia leve (aclaramiento de creatinina 70-40 ml/min), es suficiente con el 60% de la dosis diaria normal, dividida en dos dosis individuales cada 12 horas.

En niños con insuficiencia moderada (aclaramiento de creatinina 40-20 ml/min), es suficiente con el 25% de la dosis diaria normal, dividida en dos dosis individuales cada 12 horas.

En niños con insuficiencia grave (aclaramiento de creatinina 20-5 ml/min), es suficiente con el 10% de la dosis diaria normal, dividida en dos dosis individuales cada 24 horas.

Todas estas pautas son válidas después de una dosis inicial. Véase también la sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes ancianos con función renal normal no es necesario ajustar la dosificación.

Duración del tratamiento

Depende del curso de la enfermedad. De acuerdo con el principio general del tratamiento con antibióticos, el tratamiento con cefazolina debe continuar hasta al menos 2 a 3 días después de que la fiebre haya desaparecido o hasta que se demuestre que la infección ha desaparecido.

Forma de administración

Zepilen se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa.

Administración intramuscular

Disuelva con agua estéril para inyección según la tabla de diluciones a continuación. Agite bien hasta su completa disolución.

Después de la reconstitución, la solución deberá inyectarse a profundidad en un músculo grande.

Tabla de diluciones

Vial	Volumen de solución por añadir	Volumen obtenido	Concentración
1 g	2,5 ml	3 ml	330 mg/ml

Administración intravenosa

La cefazolina se puede administrar directamente por vía intravenosa, ya sea en forma de una infusión continua o una infusión intermitente.

La dosis diaria total es la misma que para la administración intramuscular.

Inyección intravenosa

El vial se reconstituye primero con 2,5 ml de agua para inyección y luego se diluye con al menos 10 ml de agua para inyección hasta que se disuelva completamente y se inyecta lentamente durante 3 a 5 minutos directamente en una vena o en la línea de infusión intravenosa. Nunca inyecte en menos de 3 minutos.
Nota. Deberán administrarse dosis únicas de más de 1 g en un periodo de 30 a 60 minutos.

Infusión intermitente y continua

La cefazolina se puede administrar en combinación con la terapia intravenosa ya existente, o bien en el frasco primario o bien en el frasco de perfusión secundario.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras cefalosporinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad graves a la penicilina o a cualquier otro tipo de fármaco betalactámico.

La cefazolina no deberá disolverse en solución de lidocaína para su administración a niños menores de 1 año.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con cefazolina, debe hacerse una investigación cuidadosa sobre las reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas y otros betalactámicos debido a la posibilidad de alergia cruzada. La cefazolina no deberá utilizarse en pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediatas a las cefalosporinas. En caso de duda, debe haber un médico presente en la primera administración para tratar cualquier reacción anafiláctica.

En pacientes que desarrollan una reacción alérgica, el medicamento debe interrumpirse y ha de administrarse un tratamiento sintomático adecuado.

Insuficiencia renal

Aunque la cefazolina rara vez causa insuficiencia de la función renal, se recomienda analizar la función renal, especialmente en pacientes gravemente enfermos, a los que se les administra la máxima cantidad y en pacientes que reciben otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos administrados al mismo tiempo, como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej., furosemida o ácido etacrínico). En pacientes con función renal deficiente, podrán aparecer concentraciones de antibióticos más altas y de mayor duración. En pacientes con función renal deficiente, la dosis diaria total deberá reducirse según la gravedad de la insuficiencia renal (véase la sección 4.2). Esto también se aplica a los pacientes con diuresis baja debido a la función renal deficiente.

Colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos

La colitis pseudomembranosa podrá tener lugar durante el uso de antibióticos. En los casos de diarrea persistente grave, se deberá considerar la posibilidad de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos. El tratamiento con cefazolina deberá interrumpirse inmediatamente y habrá de administrarse un tratamiento adecuado. Véase también la sección 4.8.

Resistencia bacteriana y superinfecciones

El tratamiento a largo plazo con cefazolina puede provocar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles. Los pacientes deben vigilarse de cerca para detectar posibles superinfecciones. Si se producen, habrán de adoptarse medidas apropiadas.

Uso intratecal

No se recomienda la administración intratecal. Tras la administración intratecal de cefazolina, se ha notificado intoxicación grave del sistema nervioso central (incluyendo convulsiones).

Trastornos de la coagulación

En casos excepcionales, pueden aparecer trastornos de coagulación durante el tratamiento con cefazolina. Los factores de riesgo serían la deficiencia de vitamina K en pacientes o un efecto sobre otros mecanismos de coagulación (nutrición parenteral, nutrición inadecuada, insuficiencia hepática y renal, trombocitopenia). La coagulación sanguínea también se podrá interrumpir en caso de enfermedades asociadas (p. ej., hemofilia, úlcera gástrica y duodenal) que causen o agraven el sangrado. Por lo tanto, los pacientes con estas afecciones deberán vigilarse para su tiempo de protrombina. Si hay una reducción significativa, se deberá administrar un suplemento de vitamina K (10 mg/semana).

Población pediátrica

Recién nacidos prematuros y recién nacidos a término y recién nacidos menores de un mes de edad

La cefazolina no deberá administrarse a prematuros y bebés menores de un mes, ya que no hay datos disponibles y no se ha determinado la seguridad de uso. Véase también la sección 4.2.

Este medicamento contiene 50,6 mg de sodio por vial, equivalente a un 2,53 % del consumo máximo diario recomendado por la OMS, de 2 g de sodio en el caso de adultos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antibióticos

La cefazolina no podrá administrarse conjuntamente con antibióticos con una acción bacteriostática, ya que pueden antagonizar la acción de la cefazolina.

Probenecid

La administración concomitante de probenecid reduce el aclaramiento renal de cefazolina.

Vitamina K1

Algunas cefalosporinas como cefamandol, cefazolina y cefotetan podrán inhibir el metabolismo intrahepático de la vitamina K1 y causar hipotrombinemia, especialmente en casos de deficiencia de vitamina K1. Para ello, es posible que se requieran suplementos de vitamina K1.

Anticoagulantes

Las cefalosporinas podrán causar muy raramente trastornos de sangrado (véase la sección 4.4). Durante el uso concomitante con anticoagulantes orales o heparina en dosis altas, deberán vigilarse los parámetros de coagulación.

Agentes nefrotóxicos

El riesgo de síntomas nefrotóxicos aumenta con la administración conjunta de agentes nefrotóxicos como los aminoglucósidos (p. ej., gentamicina), polimixinas, ácido etacrínico y furosemida y diuréticos potentes. En ese caso, la función renal deberá vigilarse atentamente.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de Coombs pueden ser falsas positivas durante el tratamiento con cefalosporinas. Esto también se aplica a los pacientes que reciben cefazolina.

Anticonceptivos orales

La cefazolina puede posiblemente influir en la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Por esta razón, se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales adicionales además de los anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con cefazolina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una gran cantidad de datos sobre el uso de cefalosporinas de primera generación en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni fetal/neonatal. Hasta la fecha, la experiencia con el uso de cefazolina en humanos durante el embarazo es insuficiente. La cefazolina atraviesa la placenta. Los estudios en

animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (véase la sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de cefazolina durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

La cefazolina se excreta en concentraciones muy bajas en la leche materna. A dosis terapéuticas, no se esperan efectos en el lactante. La cefazolina se puede usar durante la lactancia.

Fertilidad

En estudios con animales, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad (véase la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En función del perfil farmacodinámico y/o del perfil toxicológico, es poco probable que la cefazolina tenga un efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Podrán tener lugar los siguientes efectos secundarios con el uso de cefazolina. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy rara ($< 1/10\ 000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Clasificación de órganos del MedDRA</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Efectos secundarios</i>
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis oral (uso prolongado).
	Raros	Candidiasis genital (moniliasis), vaginitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raros	Leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia, leucocitosis, granulocitosis, monocitosis, linfocitopenia, basofilia y eosinofilia. Estos efectos son raros y reversibles.
	Muy raros	Trastornos de la coagulación (sanguínea) y sangrado como consecuencia. Los pacientes a riesgo en relación con estos efectos secundarios son pacientes con deficiencia de vitamina K u otros factores de coagulación sanguínea, o pacientes con nutrición artificial, dieta inadecuada, función hepática y renal deficiente, trombocitopenia y pacientes con trastornos o enfermedades que causan sangrado (p. ej., hemofilia, úlceras estomacales y duodenales).
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Eritema, eritema multiforme, exantema, urticaria, permeabilidad local reversible de los vasos sanguíneos, articulaciones o membranas mucosas (angioedema), fiebre inducida por fármacos y neumonía intersticial o neumonitis.
	Raros	Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson.
	Muy raros	Shock anafiláctico, hinchazón de la laringe con estrechamiento de las vías respiratorias, aumento de la frecuencia cardíaca, dificultad

Clasificación de órganos del MedDRA	Frecuencia	Efectos secundarios
		para respirar, disminución de la presión arterial, inflamación de la lengua, prurito anal, prurito genital, edema facial.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsiones (en pacientes con disfunción renal, con dosis altas de tratamiento inadecuadas).
	Raros	Mareos, malestar, fatiga.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raros	Derrame pleural, dolor torácico, disnea o dificultad respiratoria, tos, rinitis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Pérdida del apetito, diarrea, náuseas y vómitos. Estos síntomas generalmente son moderados y con frecuencia desaparecen durante o después del tratamiento.
Trastornos hepatobiliares	Raros	Aumento temporal de las concentraciones séricas de AST, ALT, gamma GT, bilirrubina y/o LDH y fosfatasa alcalina, hepatitis transitoria, ictericia colestásica transitoria.
Trastornos renales y urinarios	Raros	Nefrotoxicidad, nefritis intersticial, nefropatía indefinida, proteinuria, aumento temporal del nitrógeno ureico en la sangre (NUS) generalmente en pacientes tratados simultáneamente con otros medicamentos nefrotóxicos en potencia. Aumento transitorio de la urea en sangre y de la fosfatasa alcalina sin evidencia clínica de daño renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor en el sitio de inyección intramuscular, a veces con induración.
	Poco frecuentes	La administración intravenosa podrá causar tromboflebitis.
Otros efectos secundarios	Raros	Dolor en el pecho, derrame pleural, disnea o dificultad respiratoria, tos, rinitis, aumento o disminución de la concentración de glucosa en sangre.

En caso de diarrea grave y persistente durante o después del tratamiento con cefazolina, consulte a un médico, ya que la diarrea podría ser un síntoma de una afección grave (colitis pseudomembranosa) que requiere tratamiento inmediato. Se deberá evitar que el paciente realice prácticas de automedicación que puedan suprimir la peristalsis. El uso prolongado de cefalosporinas podrá ocasionar un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, especialmente *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, o *Candida*.

Exploraciones complementarias

Aumento transitorio de SGOT y SGPT, de la urea en sangre y de la fosfatasa alcalina sin evidencia clínica de daño renal.

Los datos en animales han demostrado que existe una nefrotoxicidad potencial con cefazolina. Aunque no se ha demostrado en humanos, esta posibilidad deberá considerarse, sin embargo, especialmente en pacientes que reciben dosis altas administradas durante periodos más largos. En casos raros se han notificado nefritis intersticial y nefropatías de etiología desconocida. Los pacientes afectados estaban gravemente enfermos y se les administraron varios medicamentos. No se ha establecido el papel de la cefazolina en el desarrollo de la nefritis intersticial y otras nefropatías.

En casos raros se han notificado en algunas cefalosporinas:

- disminución de la hemoglobina y/o hematocrito, anemia, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia y anemia hemolítica.

Se han notificado los siguientes casos durante el tratamiento con ciertas cefalosporinas:

- pesadillas, vértigo, hiperactividad, nerviosismo o ansiedad, insomnio, somnolencia, debilidad, sensación de calor, visión alterada del color, confusión, actividad epileptogénica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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, inflamación y flebitis en el lugar de la inyección. La administración parenteral de altas dosis de cefalosporinas puede causar vértigo, parestesias y dolores de cabeza. La sobredosis de cefalosporinas puede provocar convulsiones, especialmente en pacientes con enfermedad renal.

Una sobredosis podrá asociarse a resultados anormales en las siguientes pruebas de laboratorio: aumento de creatinina, NUS, enzimas hepáticas y bilirrubina, prueba de Coombs positiva, trombocitemia y trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y prolongación del tiempo de protrombina.

Tratamiento de sobredosis

En caso de convulsiones, la administración del fármaco deberá interrumpirse inmediatamente. Podrán ser apropiados los fármacos antiepilepticos; la ventilación y la perfusión deberán ser compatibles. Las funciones vitales del cuerpo y los parámetros orgánicos deberán vigilarse estrechamente. En caso de una sobredosis grave en la que el paciente no responda a otros tratamientos, la hemodiálisis con hemoperfusión podrá ser efectiva, aunque aún no existen pruebas para ello.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos, cefalosporinas de primera generación, código ATC: J01DB04.

Mecanismo de acción

Todas las cefalosporinas (antibióticos betalactámicos) inhiben la producción de la pared celular y son inhibidores selectivos de la peptidoglicano sintetasa. El primer paso del mecanismo es la unión del fármaco a los receptores celulares (proteínas de unión a la penicilina). Después de esta unión, se obstruye la reacción de la transpeptidasa, impidiendo la síntesis de peptidoglicano. Este proceso conduce a la lisis de las bacterias.

Mecanismos de resistencia

Los antibióticos β lactámicos contienen un anillo llamado betalactámico que es esencial para la acción antimicrobiana. Si este anillo se rompe, se pierde el efecto antibiótico. Varias bacterias poseen enzimas (betalactamasas) que pueden abrir este anillo, por lo que se vuelven resistentes a este tipo de antibiótico. Al igual que con todas las cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos, los diferentes mecanismos de resistencia adquiridos por los grupos de bacterias incluyen: cambios en las dianas (proteínas de unión a penicilina, PBP), degradación enzimática del centro activo por betalactamasas y acceso alterado a la diana. Existe resistencia cruzada entre cefalosporinas y penicilinas. Los microorganismos gramnegativos que contienen betalactamasas codificadas por cromosomas inducibles, como *Enterobacter* spp, *Serratia* spp,

Citrobacter spp y *Providencia* spp deberán considerarse resistentes a la cefazolina a pesar de la sensibilidad *in vitro*.

Puntos de corte en el antibiograma

Los valores de la concentración inhibitoria mínima (CIM) establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (Comité Europeo del Antibiograma - EUCAST) son los siguientes:

Organismo	Límites de CIM (mg/l)	
	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ¹	Nota ¹
<i>Streptococcus</i> especies A, B, C y G	Nota ²	Nota ²
<i>Viridians</i> grupo de estreptococos	≤0,5	>0,5
Valores de corte no relacionados con especies específicas	≤1	>2

¹La susceptibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se infiere de la susceptibilidad de la cefoxitina, excepto cefixima, ceftazidima, ceftazidima-avibactam, ceftibuten y ceftolozano-tazobactam, para los cuales no existe un punto de corte y no deben utilizarse para las infecciones por estafilococos. Algunos *S. aureus* resistentes a la meticilina son sensibles a la ceftarolina y al ceftobiprol. Los aislados sensibles a la meticilina pueden notificarse como sensibles a la ceftarolina o al ceftobiprol sin más pruebas.

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

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es recomendable disponer de información local sobre la resistencia, en particular cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, deberá solicitarse asesoramiento experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea dudosa. La sensibilidad del *Staphylococcus* se deriva de la sensibilidad a la meticilina.

<u>Especies frecuentemente sensibles</u>
Grampositivas <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibles a meticilina) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (sensibles a meticilina)
<u>Especies en las que la resistencia adquirida puede constituir un problema</u>
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus</i> de los grupos A, B, C y G, β-hemolíticos <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Organismos resistentes</u>
<i>Citrobacter</i> spp <i>Enterobacter</i> spp (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>) <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus stuartii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp <i>Staphylococcus</i> , resistentes a la meticilina <i>Proteus</i> spp indol positivos <i>Enterobacteriaceae</i> spp (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) <i>Enterobacteriaceae</i> spp (<i>Proteus mirabilis</i>)

Algunas cepas de una especie incluida en la lista podrán ser más o menos sensibles al producto que se declara para la mayoría de estos microorganismos. Por esta razón se recomienda una prueba de sensibilidad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de 500 mg i.m. se obtiene un nivel sérico máximo de 20-40 µg/ml después de aproximadamente una hora. Después de la administración de 1 g, se obtuvo un nivel sérico máximo de 37-63 µg/ml. En un estudio (en adultos sanos) sobre infusión intravenosa continua con cefazolina a dosis de 3,5 mg/kg durante una hora (aproximadamente 250 mg) seguido de 1,5 mg/kg durante las siguientes dos horas (aproximadamente 100 mg), se detectó una concentración sérica estable de aproximadamente 28 µg/ml durante la tercera hora. La siguiente tabla muestra la concentración sérica media de cefazolina después de una inyección intravenosa de una dosis única de 1 g.

Concentración sérica (µg/ml) después de la administración intravenosa de 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Distribución

La cefazolina se une a las proteínas plasmáticas en un 70-86 %. Su volumen de distribución es de aproximadamente 11 l/1,73 m². Cuando se administra cefazolina a pacientes sin obstrucción de los conductos biliares, los niveles de antibióticos 90-120 minutos después de la administración fueron generalmente más altos que los niveles de antibióticos en el suero. Por el contrario, cuando existe obstrucción, las concentraciones de antibióticos en la bilis fueron mucho más bajas que los niveles séricos. Después de la administración de dosis terapéuticas en pacientes con meningitis inflamadas, se midieron concentraciones variables de cefazolina de entre 0 y 0,4 microgramos/ml en líquido cefalorraquídeo. La cefazolina puede pasar fácilmente a través de membranas sinoviales inflamadas y la concentración de antibiótico alcanzada en las articulaciones es similar a los niveles séricos.

Biotransformación

La cefazolina no se metaboliza.

Eliminación

La vida media sérica es de aproximadamente 1 hora y 35 minutos. La cefazolina se excreta en la orina en su forma biológicamente activa. De una dosis intramuscular de 500 mg, entre el 56 y el 89 % se excreta en las primeras seis horas y del 80 % a casi el 100 % se excreta en un plazo de 24 horas. Después de la administración intramuscular de 500 mg y 1 g, se pueden alcanzar niveles en orina de entre 500 y 4 000 µg/ml.

La cefazolina se elimina principalmente del suero por filtración glomerular, el aclaramiento renal es de 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de cefazolina es baja.

La administración repetida de cefazolina en perros y ratas mediante diferentes vías de inyección durante 1 a 6 meses no mostró un efecto significativo sobre los parámetros bioquímicos y hematológicos. Se observó toxicidad renal después de la administración repetida de dosis en conejos, pero no en perros o ratas.

La cefazolina no mostró efectos teratogénicos ni otros efectos tóxicos para la reproducción en ratas, ratones y conejos. No hay estudios sobre la mutagenicidad y carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguna.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

La cefazolina es incompatible con el disulfato de amikacina, amobarbital sódico, ácido ascórbico, sulfato de bleomicina, glucoheptonato de calcio, cimetidina, metanosulfonato de colistina de sodio, eritromicina, oxitetraciclina, pentobarbital sódico, tetraciclinas.

6.3 Periodo de validez

Polvo para solución inyectable y para perfusión: 3 años.

Solución reconstituida: La solución reconstituida se debe utilizar de forma inmediata preferentemente.

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso después de la reconstitución para todos los tipos de administración durante un plazo de 24 horas a 2-8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto deberá utilizarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a 2-8°C, a no ser que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I incoloros de 10 ml de capacidad nominal, sellados con un tapón de bromobutilo y una cubierta de aluminio. Se presenta en envases de 1, 10, 25, 50 o 100 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución

Administración intramuscular

Disuelva con agua estéril para inyección según la tabla de diluciones a continuación. Agite bien hasta su completa disolución.

Después de la reconstitución, la solución deberá inyectarse a profundidad en un músculo grande.

Tabla de diluciones

<i>Vial</i>	<i>Volumen de solución por añadir</i>	<i>Volumen obtenido</i>	<i>Concentración</i>
1 g	2,5 ml	3 ml	330 mg/ml

Administración intravenosa

La cefazolina se puede administrar directamente por vía intravenosa, ya sea en forma de una perfusión continua o una perfusión intermitente.

La dosis diaria total es la misma que para la administración intramuscular.

Inyección intravenosa

El vial se reconstituye primero con 2,5 ml de agua para inyección y luego se diluye con al menos 10 ml de agua para inyección hasta que se disuelva completamente y se inyecta lentamente durante 3 a 5 minutos directamente en una vena o en la línea de perfusión intravenosa. Nunca debe ser administrada en menos de 3 minutos.

Nota. Deberán administrarse dosis únicas de más de 1 g en un periodo de 30 a 60 minutos.

Perfusión intermitente y continua

La cefazolina se puede administrar en combinación con la terapia intravenosa ya existente, o bien en el frasco primario o bien en el frasco de perfusión secundario.

El vial se reconstituye con 2,5 ml de agua para inyección hasta que se disuelve completamente y luego se diluye hasta 100 ml en uno de los siguientes diluyentes:

- cloruro de sodio al 0,9 %;
- cloruro de sodio al 0,9 % y dextrosa al 5 %;
- solución Ringer Lactato.

La eliminación de la solución residual de antibiótico y de todos los materiales que se hayan utilizado para la administración de este medicamento se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018