FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefazolina Qilu 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 2 g de cefazolina (en forma de cefazolina sódica).

Cada vial contiene aproximadamente 4,4 mmol (101,2 mg) de sodio.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefazolina está indicado como antibacteriano en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de más de un mes de edad (ver secciones 4.2 y 4.4), provocadas por microorganismos sensibles a la cefazolina (ver sección 5.1).

- Infecciones de la piel y tejidos blandos
- Infecciones de huesos y articulaciones
- Profilaxis de infecciones perioperatorias

Se debe restringir el uso de cefazolina a los casos en los que se necesita tratamiento parenteral.

Deben tomarse en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis depende de la sensibilidad del patógeno (ver sección 5.1) y de la gravedad de la enfermedad.

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años con función renal normal:
Infecciones producidas por microorganismos muy sensibles
La dosis habitual es de 1-2 g al día, administrada en dos o tres dosis iguales (una dosis cada 8 o 12 horas).

Infecciones producidas por microorganismos menos sensibles
La dosis habitual es de 3-4 g al día, administrada en tres o cuatro dosis (una dosis cada 6 u 8 horas).

En infecciones graves, pueden administrarse dosis de hasta 6 g al día, en 3 o 4 dosis iguales (una dosis cada 6 u 8 horas).

Profilaxis de infecciones perioperatorias

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para evitar infecciones perioperatorias durante una intervención quirúrgica contaminada o posiblemente contaminada, se recomiendan las siguientes dosis:

a. De 1 g a 2 g por vía intravenosa, de 30 minutos a 1 hora antes del inicio de la intervención.
b. Para intervenciones quirúrgicas más prolongadas, de 500 mg a 1 g, por vía intravenosa, durante la intervención (la administración se adapta en función de la duración de la intervención quirúrgica).
c. De 500 mg a 1 g por vía intravenosa cada 6-8 horas durante un período posoperatorio de 24 horas.

Es importante que (1) la dosis preoperatoria se administre justo antes (de 30 minutos a 1 hora) del inicio de la intervención quirúrgica, de modo que estén presentes concentraciones séricas y tisulares adecuadas de antibióticos en el momento de la incisión quirúrgica inicial; y (2) de ser necesario, se administre cefazolina, a intervalos adecuados durante la intervención quirúrgica para proporcionar concentraciones adecuadas de antibiótico en el momento de mayor exposición a los organismos infecciosos. El intervalo recomendado para repetir la dosis es de 4 horas (a partir de la primera dosis preoperatoria). En general, la administración profiláctica de cefazolina se debe interrumpir en el transcurso de las siguientes 24 horas tras la intervención quirúrgica. En cardiocirugía, puede continuarse la administración profiláctica de cefazolina durante 48 horas tras terminar la intervención, en función de la situación clínica.

Adultos con insuficiencia renal
Debe administrarse una dosis inicial adecuada. Las dosis posteriores se deben ajustar al grado de insuficiencia renal, gravedad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

Tratamiento de mantenimiento de cefazolina en pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	**Creatinina sérica (mg/100 ml)**	**Dosis diaria total**	**Intervalo de administración**
≥ 55	≤ 1,5	Dosis habitual*	Inalterado
35-54	1,6-3,0	Dosis habitual*	Al menos 8 horas
11-34	3,1-4,5	Mitad de la dosis habitual	12 horas
≤ 10	≥ 4,6	Un cuarto de la dosis habitual	18-24 horas

* Dosis diaria en adultos con función renal normal

En pacientes sometidos a hemodiálisis, la pauta posológica depende de las condiciones de la diálisis.
Ver también sección 4.4.

Población pediátrica:

Infecciones producidas por microorganismos muy sensibles
Se recomienda una dosis de 25-50 mg/kg de peso corporal al día, dividida en dos a cuatro dosis iguales (una dosis cada 6, 8 o 12 horas).

Infecciones producidas por microorganismos menos sensibles
Se recomienda una dosis de hasta 100 mg/kg de peso corporal al día, dividida en tres a cuatro dosis (una dosis cada 6 u 8 horas).

Bebés prematuros y lactantes de menos de 1 mes de edad
Puesto que no se ha determinado la seguridad del uso en bebés prematuros y lactantes de menos de 1 mes de edad, no se recomienda el uso de cefazolina en estos pacientes. Ver también sección 4.4.

Directrices para la administración a la población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Debe administrarse una dosis inicial adecuada. Las dosis posteriores se deben ajustar según el grado de insuficiencia renal, gravedad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

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

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

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

Todas estas directrices se aplican tras la administración de una dosis inicial. Ver también sección 4.4.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes de edad avanzada:
En pacientes de edad avanzada con una función renal normal, no se necesita ningún ajuste de la dosis.

Duración del tratamiento:
La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad.

Forma de administración
Cefazolina se puede administrar por inyección intravenosa (i.v.) lenta o perfusión intravenosa lenta.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la cefazolina sódica.
- Antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a otros antibióticos betalactámicos (penicilinas, monobactámicos y carbapenémicos).

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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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.

Este medicamento contiene 101,2 mg de sodio por vial, lo que equivale al 5,06 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS, que es de 2 g de sodio para adultos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas bajas en sodio.

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 K_1
Algunas cefalosporinas, como cefamandol, cefazolina y cefotetán, pueden interferir en el metabolismo de la vitamina K_1, especialmente en casos de deficiencia de vitamina K_1. Esto puede requerir la reposición de vitamina K_1.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

a dosis alta, los medicamentos antivirales (por ejemplo, aciclovir, foscarnet), la pentamidina, la ciclosporina, el tacrolimús 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.

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

La influencia de Cefazolina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. 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 (≥1/10).
Frecuentes (≥1/100 a <1/10).
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100).
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000).
Muy raras (≤1/10.000).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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	*Shock* anafiláctico (inflamación de la laringe con estrechamiento de las vías respiratorias, aumento de la frecuencia cardiaca, respiración difícil, presión arterial disminuida, lengua hinchada, prurito anal, prurito genital, edema facial)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Rara	Hiperglucemia, 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-glutamil-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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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: 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.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En el caso de las cefalosporinas, el índice de farmacocinética-farmacodinámica más importante que se correlaciona con la eficacia *in vivo* es el porcentaje del intervalo de administración durante el cual la concentración del principio activo libre está por encima de la concentración mínima inhibidora del patógeno correspondiente (%T>CMI).

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, PUP), 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 *Providence* spp.; estas deben considerarse resistentes a la cefazolina a pesar de la sensibilidad *in vitro*.

Valor crítico en las pruebas de sensibilidad

Los valores críticos de la concentración mínima inhibidora (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST, v. 11.0):

Patógeno	**Valor crítico (mg/l)**	
	S	**R**
Staphylococcus spp.	Nota[1]	Nota[1]
Streptococcus spp. De los grupos A, B, C y G	Nota[2]	Nota[2]
Valores críticos FC-FD (de especies no relacionadas)	≤ 1	> 2

S= sensible, R= resistente.

[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.

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de la resistencia adquirida en determinadas especies puede variar según la ubicación geográfica y el tiempo de la prueba. En consecuencia, es de importancia la información sobre la situación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

local de resistencia, en particular cuando se tratan infecciones graves. Si, debido a la situación local de resistencia, la eficacia es cuestionable, debe consultarse a expertos al respecto.

Especies habitualmente sensibles
Grampositivas *Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)*
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Haemophilus influenzae *Streptococcus, grupos β-hemolíticos A, B, C y G Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus epidermidis (sensible a meticilina)*
Microorganismos intrínsecamente resistentes
Citrobacter spp. *Enterobacter* spp. *(Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes)Morganella morganii* *Proteus stuartii Proteus vulgaris* *Pseudomonas aeruginosa Serratia* spp. *Staphylococcus, resistente a meticilina Proteus* spp *Klebsiella pneumoniae positiva a indol* *Proteus mirabilis*

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

- Administración i.m.:

En farmacología en humanos, en la tabla que se presenta a continuación se ofrecen las concentraciones séricas de cefazolina y la duración de la acción tras la administración intramuscular.

Dosis (g)	Concentración sérica (µg/ml)					
	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
0,25	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	
0,50	36,2	36,8	37,9	15,5	6,5	3,0
1,0*	60,0	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

* Media de dos estudios

- Administración i.v.:

Después de la perfusión i.v. continua (en sujetos sanos) de cefazolina, con una dosis de 3,5 mg/kg durante una hora, seguida por una dosis de 1,5 mg/kg durante las siguientes 2 horas, se observaron concentraciones séricas de aproximadamente 28 µg/ml en la tercera hora.

En la siguiente tabla, se presenta la media de las concentraciones séricas obtenidas después de la administración i.v. de una dosis única de 1 g.

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

La cefazolina tiene una semivida media de aproximadamente 1,8 horas, que puede aumentar hasta 15-30 horas en casos de insuficiencia renal grave y puede ser mayor en casos de anuria.

Las concentraciones plasmáticas máximas son de 63,6 mg/l y 188,4 mg/l, que se obtuvieron después de 1-2 horas de perfusión i.v. continua con una dosis de 1 g. La semivida es de 100 minutos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando se administra cefazolina a pacientes sin obstrucción de las vías biliares se obtienen valores que superan ampliamente las concentraciones séricas en el tejido biliar y la bilis.

La cefazolina atraviesa fácilmente la barrera placentaria. Las cantidades de cefazolina en la leche materna son bajas.

La tasa de unión a proteínas es de 85-90 % en el suero humano en condiciones fisiológicas. La difusión de cefazolina en el líquido cefalorraquídeo es baja.

Biotransformación

La cefazolina no se metaboliza.

Eliminación

La cefazolina se elimina principalmente por la orina, mientras un porcentaje pequeño lo hace por la bilis. Después de una inyección intramuscular de 500 mg, el 56-89 % de la dosis administrada se elimina por vía renal en las siguientes seis horas y del 80 % hasta casi el 100 % en las 24 horas siguientes. Después de administración intramuscular de 500 mg y 1 g de cefazolina, se obtienen concentraciones urinarias máximas de más de 1000 y más de 4000 µg/ml, respectivamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de la cefazolina es baja.
La administración repetida de cefazolina a perros y ratas por diferentes vías de inyección durante un período de 1-6 meses no mostró ningún efecto significativo sobre los valores bioquímicos ni hemáticos. Se observó toxicidad renal después de dosis repetidas en conejos, pero no en perros ni ratas. La cefazolina no mostró actividad teratógena ni embriotóxica. No se dispone de ningún estudio sobre mutagénesis ni carcinogenia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 2 años

Tras la reconstitución y dilución:
Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 12 horas a 25 °C y durante 14 horas a 2-8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, y salvo que el método de apertura/reconstitución/dilución permita descartar el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, el periodo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario *y no deben superarse los tiempos de estabilidad física y química en uso indicados anteriormente.*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 20 ml de vidrio de tipo II de cal sodada, con un tapón de goma de butilo revestido de 20 mm y sellado con una tapa combinada de aluminio y plástico.

Tamaños de envase: 1, 10 y 100 viales por caja.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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.

Añada el volumen recomendado de solución para la reconstitución y agite bien hasta que el contenido del vial se disuelva completamente. La solución se debe inspeccionar visualmente antes de su uso. Únicamente se deben utilizar soluciones transparentes y prácticamente sin partículas.

La solución de Cefazolina se prepara justo antes de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Vía intravenosa
Inyección intravenosa

Cefazolina Qilu 2 g se debe inyectar lentamente durante un período de 30-60 minutos.

Tabla de reconstitución para la inyección intravenosa

Contenido por vial	Cantidad mínima de diluyente que debe añadirse	Concentración aproximada
2 g	5 ml	330 mg/ml

Perfusión intravenosa:

Cefazolina Qilu 2 g puede administrarse como una perfusión continua o como una intermitente.

Cefazolina Qilu 2 g se disuelve en al menos 5 ml de agua para preparaciones inyectables. Tras la reconstitución, diluya la solución de cefazolina con 50-100 ml de las siguientes soluciones compatibles:

- Solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml).
- Solución de Ringer de lactato sódico con glucosa al 5 % (50 mg/ml).
- Solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) o al 10 % (100 mg/ml).
- Solución de Ringer.
- Solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) y solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) (o solución de cloruro de sodio al 0,45 % [4,5 mg/ml] con solución de glucosa al 5 % [50 mg/ml] o solución de cloruro de sodio al 0,2 % [2 mg/ml] con solución de glucosa al 5 % [50 mg/ml]).
- Solución de Ringer de lactato sódico.
- Agua para preparaciones inyectables con solución de azúcar invertido al 5 % (50 mg/ml) o al 10 % (100 mg/ml).
- Agua para preparaciones inyectables

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
planta 8, 28046-Madrid,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83506

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios