

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG:

Cada vial contiene 1 g de cefazolina (como cefazolina sódica)
Cada vial contiene 48 mg de sodio

Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG:

Cada vial contiene 2 g de cefazolina (como cefazolina sódica)
Cada vial contiene 96 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 indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 1 mes de edad (ver secciones 4.2 y 4.4) debidas a microorganismos sensibles a la 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

Profilaxis de infecciones perioperatorias: 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.

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

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 gram positivos 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 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

<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 la dosis se aplican después de una dosis de carga inicial apropiada 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 4 dosis iguales, ni siquiera en casos de infecciones graves (ver tabla 3).

Tabla 3
Dosis en niños mayores de un mes

<i>Peso corporal</i>	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 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 dos dosis administradas cada 12 horas
20-40	25% de la dosis diaria estándar dividida en dos 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:

Profilaxis de infección perioperatoria en adultos: Para la profilaxis de infección perioperatoria 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 500mg 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 en niños: Para la profilaxis de infección perioperatoria se recomiendan las siguientes dosis:

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

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:* Cefazolina 1 g se reconstituye con 10 ml agua estéril o con 4 ml de solución de lidocaína 1%. Agitar bien hasta que se disuelva. La cefazolina debe ser inyectada en una zona de gran masa muscular.
- *Administración intravenosa:* cefazolina puede ser administrada por inyección intravenosa directa o por infusión continua o intermitente (nunca disuelta en lidocaína). Se diferencian dos formas de administración:
 - 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.

Donde: La reconstitución de 1 g de cefazolina se debe hacer inicialmente en 5 ml de agua estéril para posteriormente diluirse entre 50 a 100 ml de una de las siguientes soluciones intravenosas.

Mientras que la reconstitución de 2 g de cefazolina se debe hacer inicialmente en 10 ml de agua estéril para posteriormente diluirse en 100 ml de una de las siguientes soluciones intravenosas.

Cloruro de sodio al 0,9%.

Glucosa al 10%.

Glucosa al 5% en Ringer lactato.

Cloruro de sodio al 0,9% y glucosa al 5%.

Ringer.

Ringer lactato.

b) *Inyección intravenosa directa (bolo)*: diluir 1 g ó 2 g reconstituidos en un mínimo de 10 ml ó 20 ml de agua estéril, respectivamente. Inyectar la solución lentamente durante 3 a 5 minutos (no se debe administrar en menos de tres minutos).

4.3 Contraindicaciones

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

Si se utiliza una solución de lidocaína como disolvente, antes de la inyección intramuscular de cefazolina hay que excluir las contraindicaciones a la lidocaína (ver sección 4.4). Véase la información recogida en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de la lidocaína, especialmente las contraindicaciones. Nunca se deben administrar por vía intravenosa soluciones de cefazolina que contengan lidocaína.

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

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.

Advertencias especiales:

Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG:

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

Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Este medicamento contiene 96 mg de sodio en cada vial equivalentes a 4,8 % 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 tacrolimus 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

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 ($\geq 1/10$).

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.

	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	Hiperglucemia, hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Crisis (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
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 antiepilepticos. 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: 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 *Providencia* 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):

Patógeno	Valor crítico (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
Estreptococos del grupo viridans	≤ 0,5	> 0,5
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 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
<i>Staphylococcus aureus</i> (<i>sensible a meticilina</i>)
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus</i> , grupos β -hemolíticos A, B, C y G <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (<i>sensible a meticilina</i>)
Microorganismos intrínsecamente resistentes
<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> , resistente a meticilina <i>Proteus</i> spp <i>Klebsiella pneumoniae</i> positiva a indol
<i>Proteus mirabilis</i>

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 ($\mu\text{g/ml}$)					
	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 mg/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 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					
5 min	15	30	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.

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 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

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

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir: 3 años.

Después de la reconstitución: la solución reconstituida con agua estéril o solución de lidocaína 1% 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). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería ser usado inmediatamente. Si no es usado inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones de uso son responsabilidad del usuario que aún así no deberían de ser superiores durante 8 horas a 25 °C y durante 24 horas entre 2-8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 1 g se presenta en vial de vidrio tipo II cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio. El envase puede contener 1 vial y el envase clínico 100 viales.

Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 2 g se presenta en vial de vidrio tipo II cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio. El envase puede contener 1 vial y el envase clínico 100 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LDP-Laboratorios TORLAN, S.A.
Ctra. Barcelona 135 B
08209-Cerdanyola del Vallès (Barcelona)
ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG: 86541
Cefazolina LDP-Laboratorios TORLAN 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG: 86542

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

Febrero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023