

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefazolina Hospira 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1g de cefazolina como 1,048 g de cefazolina sódica.

Cada vial de 1g contiene aproximadamente 2,2 mmol (50,6 mg) de sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión

Polvo de color blanco o blanquecino

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cefazolina es un agente antibacteriano indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 1 mes (ver sección 4.2 y 4.4) causadas por microorganismos sensibles a cefazolina (ver sección 5.1). - Infecciones de la piel y de tejidos blandos; - Infecciones en los huesos y las articulaciones; - Profilaxis de infecciones perioperatorias. La administración de cefazolina debe ser limitada a casos donde se requiere tratamiento parenteral. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Pacientes adultos con función renal normal:

Infecciones causadas por microorganismos muy sensibles

La dosis habitual en adultos es 1 g a 2 g por día administrada en dos o tres dosis iguales (una dosis cada 8 o 12 horas)

Infecciones causadas por microorganismos menos sensibles

La dosis habitual en adultos es 3 g a 4 g por día administrada en tres o cuatro dosis iguales (una dosis cada 6 u 8 horas).

En infecciones graves, se pueden administrar dosis de hasta 6 g por día en tres o cuatro dosis iguales (una dosis cada 6 u 8 horas)

Uso perioperatorio profiláctico:

Para prevenir infecciones postoperatorias en cirugía contaminada o potencialmente contaminada, las dosis recomendadas son las siguientes:

- 1-2 g por vía intravenosa administrado de 30 minutos a una hora antes de iniciar la cirugía.
- Para procedimientos quirúrgicos prolongados, 500 mg a 1 g por vía intravenosa durante la cirugía (la administración se modificará dependiendo de la duración de la intervención).
- 500 mg a 1 g por vía intravenosa cada seis a ocho horas durante 24 horas postoperatorias

Es importante que (1) la dosis preoperatoria se administre justo (entre media hora y una hora) antes de iniciar la intervención para conseguir niveles adecuados séricos y tisulares del antibiótico una vez se inicie ésta, y (2) si fuera necesario, administrar cefazolina a intervalos apropiados durante la intervención para proveer niveles suficientes de antibiótico en los momentos de mayor exposición a los microorganismos infectantes. Los intervalos recomendados de repetición de la dosis son de 4 horas (desde la iniciación de la dosis preoperatoria). La administración profiláctica de cefazolina debe generalmente suspenderse dentro de un período de 24 horas después de la intervención. En cirugías cardíacas la administración profiláctica de cefazolina puede continuarse durante 48 horas tras la cirugía, dependiendo de la situación clínica.

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

Se debe administrar la dosis adecuada. Las dosis posteriores deben ajustarse según el grado de insuficiencia renal, la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

Terapia de mantenimiento con cefazolina en pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica (mg/100ml)	Dosis diaria total	Intervalos de administración sobre que dosis debe ser dividida
≥ 55	≤ 1,5	Dosis estándar *	No cambia
35 – 54	1,6 – 3,0	Dosis estándar *	Al menos 8 horas
11 – 34	3,1 – 4,5	Mitad de la dosis estándar	12 horas
≤ 10	≥ 4,6	Un cuarto de la dosis estándar	18-24 horas

*Dosis diaria en pacientes adultos con función renal normal

En pacientes hemolizados, la programación del tratamiento dependerá de las condiciones de la diálisis.

Ver también sección 4.4.

Población pediátrica

Infecciones causadas por microorganismos altamente sensibles

Se recomienda una dosis de 25-50 mg/kg de peso corporal, al día, dividido entre 2 a 4 dosis iguales (una dosis cada 6, 8 o 12 horas)

Infecciones causadas por microorganismos menos sensibles

Se recomienda una dosis de hasta 100 mg/kg peso corporal, al día, dividido entre 3 a 4 dosis iguales (una dosis cada 6 u 8 horas)

Niños prematuros y menores de 1 mes de edad

No se ha establecido la seguridad en niños prematuros y menores de un mes de edad, por lo que no se puede recomendar el uso de cefazolina en estos pacientes. Ver sección 4.4

Recomendación para dosificación pediátrica

Peso corporal	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Dosis divididas cada 12 horas, en 25 mg /kg peso corporal, al día	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Dosis divididas cada 8 horas, en 25 mg /kg peso corporal, al día	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
Dosis divididas cada 6 horas, en 25 mg / kg peso corporal, al día	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
Dosis divididas cada 12 horas, en 50 mg / kg peso corporal, al día	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

día					
Dosis divididas cada 8 horas, en 50 mg / kg peso corporal, al día	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
Dosis divididas cada 6 horas, en 50 mg / kg peso corporal, al día	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Dosis divididas cada 8 horas, en 100 mg / kg peso corporal, al día	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
Dosis divididas cada 6 horas, en 100 mg / kg peso corporal, al día	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Se debe administrar la dosis adecuada. Las dosis posteriores deben ajustarse según el grado de insuficiencia renal, la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno

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

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

En niños con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 20-5 ml / min), puede ser suficiente el 10% de la dosis diaria normal, administrada cada 24 horas.

Todas estas recomendaciones posológicas son aplicables después de la dosis inicial. Ver sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada:

No es preciso realizar ajuste de dosis en la población de edad avanzada con función renal normal.

Duración del tratamiento:

Dependerá de la evolución de la enfermedad.

Forma de administración

Cefazolina Hospira 1g polvo para solución inyectable y para perfusión, se administrará por inyección intramuscular (IM) profunda, inyección intravenosa (IV) lenta o como perfusión intravenosa lenta.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cefazolina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Historial de hipersensibilidad grave (por ej. reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (penicilinas, monobactámicos o carbapenemes)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento, se debe investigar cuidadosamente sobre reacciones previas de hipersensibilidad del paciente tras la administración de cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos.

En pacientes con tendencia alérgica, se debe administrar cefazolina con precaución. Hay evidencias de sensibilidad cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas

Como todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. En caso de reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir el tratamiento con cefazolina inmediatamente, e instaurar el tratamiento de emergencia adecuado.

Antes de iniciar el tratamiento se debe investigar cuidadosamente sobre reacciones previas de hipersensibilidad del paciente a la cefazolina, a otras cefalosporinas o a cualquier agente otros beta-lactámicos.

Se debe tener precaución en la administración de cefazolina en pacientes con historial de hipersensibilidad no grave a otros agentes beta-lactámicos.

Colitis pseudomembranosa asociada al antibiotico

Se debe considerar la posibilidad de la existencia de colitis pseudomembranosa asociada al antibiotico en casos de diarrea grave y persistente. Esta situación puede ocasionar riesgo para la vida, por lo que se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con cefazolina, e iniciar el tratamiento adecuado lo antes posible: los medicamentos antiperistálticos están contraindicados. Ver sección 4.8 Reacciones adversas

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis y/o interval de dosificación en pacientes con insuficiencia renal, en function de la gravedad de la insuficiencia renal (ver sección 4.2). Aunque cefazolina raramente causa alteraciones de la función renal, se recomienda evaluar la función renal especialmente en pacientes gravemente enfermos, a los que se les administra cantidades máximas, y en pacientes en tratamiento concomitante con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida).

Administración intratecal

No usar en administración intratecal. Se han notificado intoxicaciones graves del sistema nervioso central (incluyendo convulsiones) tras la administración intratecal de cefazolina.

Resistencia bacteriana y sobreinfecciones

Tratamientos a largo plazo con cefazolina pueden causar bacterias resistentes a cefazolina. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar posibles superinfecciones. Si esto ocurre, se deben tomar las medidas adecuadas.

Trastornos hemorrágicos

En casos excepcionales, se pueden presentar trastornos hemorrágicos durante el tratamiento con cefazolina. Los factores de riesgo serían deficiencia de vitamina K en pacientes o un efecto sobre otros mecanismos de coagulación (nutrición parenteral, nutrición inadecuada, insuficiencia renal y hepática, trombocitopenia). La coagulación de la sangre también puede verse interrumpida en caso de enfermedades asociadas (por ej., hemofilia, úlcera gástrica y duodenal) que pueden causar o agravar la hemorragia. Por lo tanto, se debe controlar el tiempo de protombina en los pacientes con estas condiciones. Si hay una reducción significativa, se debe administrar un suplemento de vitamina K (10 mg / semana).

Población pediátrica

Niños prematuros y lactantes de 1 mes de edad

No hay suficiente información en el uso en este grupo de edad, por lo que cefazolina no debería administrarse en niños prematuros y menores de un mes de edad.

Este medicamento contiene aproximadamente 2,2 mmol (50,6 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Las soluciones en hidrocloreuro de lidocaína al 0,5% no se deben administrar por vía intravenosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antibióticos

Cefazolina no se debe coadministrar con antibióticos con acción bacteriostática (por ejemplo, tetraciclinas, sulfonamidas, eritromicina, cloranfenicol) ya que se han observado en los ensayos *in vitro* efectos antagonistas.

Probenecid

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

Vitamina K1

Algunas cefalosporinas como cefamandol, cefazolina y cefotetan pueden causar interferencia en el metabolismo de la vitamina K1, especialmente en los casos de deficiencia de vitamina K1. Esto puede requerir la administración de suplementos de vitamina K1.

Anticoagulantes

Las cefalosporinas pueden causar muy raramente trastornos en el sangrado (ver 4.4). Durante el uso concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina o heparina) en dosis altas, se deben controlar los parámetros de coagulación. Se han notificado un gran número de casos que muestran un aumento de la actividad anticoagulante oral en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo son el contexto infeccioso e inflamatorio, la edad y el estado general del paciente. En estas circunstancias, es difícil distinguir la parte de la responsabilidad de la enfermedad infecciosa y de su tratamiento en la aparición de trastornos del INR. Sin embargo, algunas clases de antibióticos están más implicados, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

Agentes nefrotóxicos

No se puede excluir nefrotoxicidad incrementada producida por antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, colistina, polimixina B), agentes de contraste yodados, organoplatinados, metotrexato a dosis altas, algunos medicamentos antivirales (por ejemplo ciclovir, foscarnet), pentamidina, ciclosporina, tacrolimus y diuréticos (por ejemplo, furosemida). Cuando se administra con cefazolina, la función renal se debe vigilar cuidadosamente.

Pruebas de laboratorio

La medición de las concentraciones de glucosa en orina en pruebas de laboratorio utilizando solución de Benedict o solución de Fehling puede dar resultados falsos positivos en pacientes que recibieron cefazolina. Cefazolina no tiene ningún efecto en las mediciones enzimáticas de glucosa en orina.

Tanto el test de Coombs directo e indirecto también puede dar resultados de falsos positivos, por ejemplo, en recién nacidos cuyas madres recibieron cefalosporinas.

Anticonceptivos orales

Cefazolina puede influir posiblemente en la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por esta razón, durante el tratamiento con cefazolina se recomiendan métodos anticonceptivos adicionales además de los anticonceptivos hormonales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En estudios con animales, no hubo ningún efecto sobre la fertilidad.

Embarazo

Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva.

Cefazolina Hospira sólo debe administrarse durante el embarazo después de una rigurosa evaluación de riesgos y beneficios, debido a la falta de experiencia en estos casos y el hecho de que cefazolina atraviesa la placenta durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Es preferible evitar el uso de cefazolina durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

Cefazolina se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas, y por lo tanto a dosis terapéuticas, no se producirían efectos en el lactante. Si se produjera diarrea o candidiasis durante el periodo de lactancia, se debe suspender la lactancia o se debe retirar el tratamiento con cefazolina.

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 o insignificante.

Sin embargo, se pueden presentar efectos adversos (ver también sección 4.8), lo que puede influir en 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.

La frecuencia de reacciones adversas se clasifican como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación según órgano-sistema MedDRA	Frecuencia	Efectos adversos
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Poco frecuentes	Candidiasis oral
	Raras	Candidiasis genital, vaginitis. Al igual que con cualquier antibiótico, el uso prolongado puede producir un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles. Rinitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Raras	Se observó en los recuentos sanguíneos leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia, leucocitosis granulocitosis, monocitosis, linfocitopenia, basofilia y eosinofilia. Estos efectos son raros y reversibles.
	Muy raras	Trastornos en la coagulación de sangre y como consecuencia hemorragias (ver sección 4.4).
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Fiebre
	Muy raras	Shock anafiláctico (inflamación de la laringe con estrechamiento de las vías respiratorias, aumento del ritmo cardíaco, respiración entrecortada, descenso de la presión arterial, hinchazón de la lengua, prurito anal, prurito genital, edema facial.)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Raras	Hiperglucemia, hipoglucemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuentes	Convulsiones (en pacientes con disfunción renal, tratados con dosis altas inapropiadas).
	Raras	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	Poco frecuentes	Tromboflebitis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Raras	Derrame pleural, disnea o dificultad respiratoria, tos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Nauseas, vómitos y diarrea
	Raras	Anorexia
	Muy raras	Colitis pseudomembranosa (esta complicación debe tratarse inmediatamente si existe diarrea asociada con antibióticos).
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Raras	Aumento transitorio de la aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina o gamma glutamiltransferasa, bilirrubina y / o lactato deshidrogenasa, hepatitis transitoria e

Clasificación según órgano-sistema MedDRA	Frecuencia	Efectos adversos
		ictericia colestásica transitoria.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Exantema
	Poco frecuentes	Eritema, eritema multiforme, urticaria, angioedema
	Raras	Necrólisis tóxico-epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Raras	Nefrotoxicidad, nefritis intersticial, nefropatía indefinida, proteinuria, aumento transitorio de nitrógeno de urea en sangre (BUN) por lo general en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos potenciales.
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Muy raras	Prurito vulvovaginal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección intramuscular, a veces con induración
	Raras	Malestar general, fatiga, dolor en el pecho

En caso de diarrea grave y persistente durante o después del tratamiento con cefazolina, acuda al médico ya que la diarrea puede ser un síntoma de un trastorno grave (colitis pseudomembranosa) que requiere tratamiento inmediato. Se debe evitar que el paciente realice prácticas de automedicación que puedan inhibir el peristaltismo (ver sección 4.4).

El uso prolongado de cefalosporinas puede causar la proliferación de bacterias resistentes a cefazolina, especialmente *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* y *Candida*. Esto puede dar lugar súper infecciones o a la colonización potencial de organismos resistentes u hongos (ver sección 4.4).

Estudios

Aumento transitorio de la SGOT, SGPT, urea sanguínea y de la fosfatasa alcalina sin evidencia clínica de daño hepático o renal.

Los datos en animales han demostrado que existe un potencial de nefrotoxicidad con cefazolina. Aunque no se ha demostrado en los seres humanos, esta posibilidad, sin embargo, se debe considerar especialmente en pacientes que reciben altas dosis administradas durante periodos más largos. Se han notificado en raras ocasiones nefritis intersticial y nefropatías indefinidas. Los pacientes afectados enfermaron gravemente y se les tuvo que administrar varios tratamientos. No se ha establecido el papel de cefazolina en el desarrollo de la nefritis intersticial y otras nefropatías.

En raras ocasiones se han notificado:

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

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

Pesadillas, vértigo, hiperactividad, nerviosismo o ansiedad, insomnio, somnolencia, debilidad, sofocos, visión del color alterada, confusión y 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: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Síntomas de sobredosis

En caso de sobredosis puede producirse dolor, inflamación y flebitis en el lugar de inyección. La administración parenteral de dosis altas de cefalosporinas puede causar vértigo, parestesias, y dolores de cabeza. La sobredosis de cefalosporinas puede inducir convulsiones, especialmente en pacientes con enfermedad renal.

La sobredosis puede estar asociada con resultados anormales en las siguientes pruebas de laboratorio: aumento de creatinina, BUN, enzimas hepáticas y bilirrubina, test de Coombs positivo, trombocitemia y trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia, y la prolongación del tiempo de protrombina.

Tratamiento de la sobredosis

En caso de convulsiones, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente. Puede ser apropiado el uso de antiepilépticos. Se debe monitorizar estrechamente las funciones corporales y parametros vitales. En caso de una sobredosis grave donde el paciente no responda a otros tratamientos, puede ser eficaz la hemodiálisis con hemoperfusión, aunque no se hayan presentado evidencias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos de uso sistémico. Otros antibióticos beta-lactámicos, cefalosporinas de primera generación , código ATC: J01DB04

Mecanismo de acción

Todas las cefalosporinas (antibióticos beta-lactámicos) inhiben la producción de la pared celular y son inhibidores selectivos de la peptidoglucanosintasa. La primera etapa del mecanismo es la unión del fármaco a receptores celulares (proteínas de unión a penicilina). Tras la unión, la se inhibe la reacción transpeptidasa impidiendo la síntesis de peptidoglicano. Este proceso conduce a la lisis de las bacterias.

Mecanismos de resistencia

Los antibióticos β lactámicos contienen un denominado anillo beta-lactamico que es esencial para la acción antimicrobiana. Si este anillo se rompe, pierde su efecto antibiótico. Diversas bacterias tienen enzimas (beta-lactamasas) que pueden producir la apertura del anillo y llegar así a ser resistentes a este tipo de antibiótico.

Como ocurre con todas las cefalosporinas y otros antibióticos beta-lactámicos, los diferentes mecanismos de resistencia adquiridos por grupos de bacterias incluyen: cambios en las dianas (proteínas de unión a penicilina, PBP), degradación enzimática del núcleo por las beta-lactamasas e impedimento de acceso a la diana. Hay resistencia cruzada entre cefalosporinas y penicilinas. A pesar de la sensibilidad *in vitro*, se deben considerar como resistentes a cefazolina los microorganismos gram-negativos que contienen el cromosomainducible unión beta-lactamasas tales como *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* y *Providencia spp*

Valores de concentración crítica (Puntos de corte)

Se han determinado las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de acuerdo con el Comité Europeo de Antibiógramas EUCAST:

Microorganismo	Puntos de corte (mg/L)		
	S	I	R
<i>Staphylococcus spp.</i>	Nota ¹	-	Nota ¹
Especies de <i>Streptococcus A, B, C y G</i>	Nota ²	-	Nota ²
<i>Viridians group streptococci</i>	$\leq 0,5$	-	0,5
Puntos de corte no relacionados con especies específicas	≤ 1		> 2

S=sensible, I=intermedia, R=resistente

¹ La sensibilidad de estafilococos a cefalosporinas se puede deducir de su sensibilidad a cefoxitina

² La sensibilidad beta-lactámica de los grupos de estreptococos A, B, C y G beta-hemolíticos se puede deducir de su sensibilidad a la penicilina

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, es deseable disponer de información local sobre la resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, debe solicitarse asesoramiento a expertos sobre la prevalencia de resistencia local, en caso de que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles
<u>Gram-positivas</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus A, B, C y G</i> beta-hemolíticos <i>Streptococcus Pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (sensible a meticilina)
Especies intrínsecamente resistentes
<i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>) <i>Morganaella morganii</i> <i>Proteus stuartii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Staphylococcus</i> , (resistente a meticilina) <i>Proteus spp</i> positivos a indol <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

Relación PK / PD

Para cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante en correlación con la eficacia *in vivo*, es el porcentaje del intervalo de dosificación de la concentración no unida que se mantiene por encima de la concentración inhibitoria mínima (CMI) de cefazolina para las especies diana individuales (es decir, % T > CMI).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Administración IM:

En farmacología humana, en la tabla siguiente se indican los niveles séricos de cefazolina y duración de la acción se indican tras la administración IM.

Dosis (g)	Concentración sérica (µg/ml)					
	½ h	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 IV:

En el caso de perfusión continua intravenosa (en el caso de los voluntarios sanos) de cefazolina a una dosis de 3,5 mg / kg durante 1 hora, seguido por dosis de 1,5 mg / kg durante las dos horas siguientes, los niveles séricos de cefazolina son de aproximadamente 28 mg / ml en la tercera hora.

Las concentraciones séricas medias obtenidas después de la administración IV de una dosis única de 1 g se muestran en la siguiente tabla:

Concentraciones séricas (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

Cefazolina tiene una semivida de alrededor de 1,8 horas, aumentando de 15 a 30 horas en pacientes con insuficiencia renal grave y puede ser mayor en los casos de anuria.

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

En ausencia de obstrucción del conducto biliar, las concentraciones de cefazolina en el tejido de la vesícula biliar y la bilis son altas, y más altas que los niveles séricos.

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

La tasa de unión a proteínas séricas es 85-90% en condiciones fisiológicas.

La difusión de cefazolina en el líquido cefalorraquídeo es baja.

Metabolismo

Cefazolina no se metaboliza.

Eliminación

Cefazolina se elimina esencialmente por la orina y un pequeño porcentaje en la bilis. Después de la administración intramuscular de 500 mg el porcentaje de eliminación después de la sexta hora es de aproximadamente 56-89%. Después de 24 horas, la eliminación de cefazolina se incrementa casi a su totalidad (80-100%).

Después de la administración de 500 mg y 1 g, la concentración máxima de cefazolina urinaria alcanza de 1.000 a 4.000 microgramos/ml respectivamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de cefazolina es baja.

La administración repetida de cefazolina en perros y ratas durante 1-6 meses por diferentes vías de administración no mostró ningún efecto significativo en los parámetros hematológicos y bioquímicos. La toxicidad renal se observó después de dosis repetidas en conejos, pero no en perros o ratas. Cefazolina no mostró actividad teratogénica o embriotóxica.

No hay estudios disponibles sobre la mutagenicidad y la carcinogenicidad de cefazolina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades

Las soluciones que contienen cefazolina no se pueden mezclar con la sangre u otros hidrolizados de proteínas. Es incompatible con aminoglucósidos, tetraciclinas, eritromicina, ácido ascórbico, vitaminas del complejo B, sulfato de bleomicina, gluceptato de calcio gluconato, calcio y clorhidrato de cimetidina.

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

6.3 Periodo de validez

Sin abrir
24 meses

Producto reconstituido

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante un tiempo no superior a 12 horas a 25°C o durante 24 horas a 2-8°C.

Desde un punto de vista microbiológico el producto debe utilizarse inmediatamente a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución prevenga del riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y no debería ser superior a las horas indicadas anteriormente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 g: vial de 10 ml de vidrio transparente Tipo I, cerrado con tapón de goma de bromobutilo y cápsulas de aluminio.

Tamaños de envase: 1, 5, 10 o 25 viales por estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación Precauciones especiales de eliminación

Preparación de soluciones para inyección y para perfusión

Cefazolina Hospira es un polvo estéril para inyección y por lo tanto necesita ser disuelto antes de la administración al paciente. El volumen de disolvente utilizado para la disolución depende del modo de administración.

Se recomienda el uso de soluciones recién preparadas. Estas mantienen su estabilidad durante al menos 12 horas a 25°C o 24 horas a 2-8°C (ver sección 6.3).

Cuando se reconstituye en agua para preparaciones inyectables, la solución es trasparente de color amarillo pálido a amarillo.

Inyección intramuscular

Reconstituir 1 g de Cefazolina Hospira con uno de los siguientes diluyentes compatibles de acuerdo con la tabla de dilución a continuación:

- Agua para preparaciones inyectables
- Solución de cloruro de sodio al 0,9%
- Solución de lidocaína hidrocloreuro al 0,5%.

Agitar hasta que el polvo se disuelva completamente.

Tabla de reconstitución para inyección intramuscular

Contenido por vial	Cantidad de diluyente a añadir	Concentración aproximada
1g	4 ml	250 mg/ml

Inyección intramuscular

Reconstituir Cefazolina Hospira con uno de los siguientes diluyentes compatibles de acuerdo con la tabla de dilución a continuación:

- Agua para preparaciones inyectables
- Solución de cloruro de sodio al 0,9%

Las soluciones de hidrocloreto lidocaína al 0,5% no se deben administrar por vía intravenosa.

Tabla de reconstitución para inyección intravenosa

Contenido por vial	Cantidad de diluyente a añadir	Concentración aproximada
1g	4 ml	250 mg/ml
2g	8 ml	250 mg/ml

Se debe inyectar lentamente Cefazolina Hospira 1 g durante tres a cinco minutos. En ningún caso se debe inyectar la solución en menos de 3 minutos. Esto debe hacerse directamente en la vena o en el tubo desde el que el paciente recibe la solución intravenosa.

Se debe inyectar lentamente Cefazolina Hospira 2 g durante durante 30-60 minutos.

Perfusión intravenosa intermitente y continua

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

Cefazolina Hospira se puede administrar en combinación con el tratamiento intravenoso pre-existente, bien en la vía principal o en vía de perfusión secundaria.

Cefazolina Hospira debe reconstituirse previamente con uno de los diluyentes compatibles que se detallan para la inyección intravenosa.

La dilución posterior debe llevarse a cabo con uno de los siguientes diluyentes compatibles según la tabla de dilución a continuación:

- Solución de cloruro de sodio al 0,9%
- Solución de Ringer lactato
- Agua para preparaciones inyectables

Tabla de dilución para perfusión intravenosa intermitente y continua

Contenido por vial	Reconstitución	Dilución	Concentración aproximada
	Cantidad mínima de diluyente a añadir	Cantidad de diluyente a añadir	
1g	4 ml	50ml- 100ml	10 mg/ml – 19 mg/ml
2g	8 ml	50ml- 100ml	19 mg/ml – 34 mg/ml

Añadir el volumen recomendado de solución de reconstitución y agitar bien hasta que el contenido del vial se haya disuelto completamente. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Sólo se deben utilizar las soluciones transparentes prácticamente libres de partículas.

Utilice solución reconstituida recién preparada para la preparación de soluciones diluidas.

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios, S.L.

Francisca Delgado, 11. 2ª Planta
28108 – Alcobendas
Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2014