

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CEFAZOLINA 1g 0
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IM, IV
<b>Fortaleza:</b>	1 g
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 10 bulbos de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante, país:</b>	IND-SWIFT LIMITED, Solan, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-19-005-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	1 de febrero de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Cefazolina (eq. a 1050,0 mg de cefazolina sódica)	1000 mg
NP	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Cefazolina para Inyección USP se indica en el tratamiento de las siguientes infecciones graves debidas a organismos susceptibles.

Infecciones del tracto respiratorio debidas a *S pneumoniae*, *Klebsiella* sp, *H. influenzae*, *Staph aureus* (incluyendo cepas productoras de penicilinas), y estreptococos beta-hemolíticos Grupo A. Se considera que la Penicilina G benzatínica es el medicamento de elección en el tratamiento y prevención de infecciones por estreptococos, incluyendo la profilaxis de fiebre reumática.

Cefazolina es efectiva en la erradicación de estreptococos de la nasofaringe, sin embargo, los datos que establezcan la eficacia de la cefazolina en la prevención subsecuente de la fiebre reumática no están disponibles hasta el presente.

Infecciones del tracto genitourinario debidas a *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* sp., y algunas cepas de *Enterobacter* y estreptococos.

Infecciones de la piel y estructuras de la piel debidas a *Staph. aureus* (incluyendo cepas productoras de penicilinas) y estreptococos beta-hemolíticos Grupo A y otras cepas de estreptococos.

Infecciones del tracto biliar debidas a *E. coli*, varias cepas de estreptococos, *P. mirabilis*, *Klebsiella* spp. y *Staph. aureus*.

Infecciones óseas y de articulaciones debidas a *Staph. aureus*.

Septicemia debida a *S. pneumoniae*, *Staph. aureus* (penicilina-susceptibles y penicilina-resistentes) *P. mirabilis*, *E. coli*, y *Klebsiella* spp.

Endocarditis debida a *Staph. aureus* (penicilina-susceptibles y penicilina-resistentes) y estreptococos beta-hemolíticos Grupo A. Se deben realizar estudios de cultivos y de susceptibilidad apropiados para determinar la susceptibilidad a la cefazolina del organismo causante.

#### Profilaxis perioperatoria

La administración profiláctica de cefazolina preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria puede reducir la incidencia de ciertas infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, clasificadas como contaminadas o potencialmente contaminadas (por ej. histerectomía vaginal o colecistectomía en pacientes de alto riesgo, como aquellos por encima de 70 años de edad que tengan colecistitis aguda, ictericia obstructiva o cálculos en el conducto biliar común). El uso perioperatorio de cefazolina también puede ser efectivo en pacientes quirúrgicos en los cuales la infección en el sitio de operación pudiera presentar un riesgo grave (por ej. durante cirugía de corazón abierto y artroplastia protésica). La administración de cefazolina generalmente debe discontinuarse dentro de un período de 24 horas después del procedimiento quirúrgico. Para la cirugía en la cual la ocurrencia de infección puede ser particularmente devastadora (por ej. cirugía de corazón abierto y artroplastia protésica) la administración profiláctica de cefazolina pudiera continuarse por 3 a 5 días después de completar el procedimiento quirúrgico.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa cefazolina y a otras cefalosporinas y en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severa previa a la penicilina u otros tipos de fármacos beta-lactámicos.

#### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

##### Hipersensibilidad

Se aconseja cuidado en pacientes con tendencias alérgicas, asma bronquial o rinitis. Antes de iniciar la terapia con Cefazolina para Inyección USP debe hacerse una cuidadosa averiguación sobre reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas y otros beta-lactámicos debido a la posibilidad de alergia cruzada.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves e incluso fatales (anafilaxia) en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos. Estas reacciones son más posibles que ocurran en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los beta-lactámicos. En

pacientes que desarrollen una reacción alérgica, el fármaco debe discontinuarse y administrar un tratamiento sintomático apropiado.

#### Administración Intratecal

No para administración intratecal. Se ha reportado intoxicación grave del sistema nervioso central (incluyendo convulsiones) después de la administración intratecal de cefazolina.

#### Trastorno Renal

En pacientes con trastornos de la función renal, la dosis y/o dosificación del intervalo de dosis debe ajustarse de acuerdo con la severidad del trastorno. Aunque la cefazolina raramente causa trastornos de la función renal, se recomienda examinar la función renal, especialmente en pacientes gravemente enfermos a quienes se les administren cantidades máximas o aquellos a los que se les administren otros fármacos potencialmente nefrotóxicos al mismo tiempo, tales como aminoglucósidos o diuréticos potentes (ej. furosemida).

#### Colitis pseudomembranosa asociada con antibiótico

En casos de diarrea persistente severa debe pensarse en la posibilidad de colitis pseudomembranosa asociada con el antibiótico. Esta condición puede poner en peligro la vida y, por lo tanto, debe detenerse inmediatamente el tratamiento con cefazolina y administrar un tratamiento apropiado: están contraindicados los fármacos que suprimen la peristalsis.

#### Resistencia bacteriana y sobreinfecciones

El tratamiento a largo plazo con cefazolina puede dar como resultado bacterias resistentes a la cefazolina. Los pacientes deben monitorizarse estrechamente para sobreinfecciones. Si ocurriera esto deben tomarse medidas apropiadas.

#### Trastornos de sangramiento

En casos excepcionales, durante el tratamiento con cefazolina pueden ocurrir trastornos de sangramiento. Los factores de riesgo pueden ser deficiencia de vitamina K en los pacientes o un efecto en otros mecanismos de la coagulación (nutrición parenteral, nutrición inadecuada, fallos hepático y renal, trombocitopenia). La coagulación de la sangre también puede afectarse en el caso de enfermedades asociadas (ej. hemofilia, úlceras gástrica y duodenal) que pueden causar agravamiento del sangramiento. Por lo tanto, los pacientes con estas condiciones deben monitorizarse para sus tiempos de protrombina. Si hay una reducción significativa debe administrarse un suplemento de vitamina K (10 mg/semanales).

#### Hipertensión o fallo cardiaco

En pacientes con hipertensión o fallo cardiaco, debe tenerse en consideración el contenido de sodio de la solución para inyección.

#### Población pediátrica

Prematuros e infantes por debajo de un mes de edad

Cefazolina no debe administrarse a prematuros e infantes por debajo de un mes de edad ya que no hay datos disponibles y la seguridad de su uso no se ha determinado.

#### Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene sodio. Por lo tanto, debe tenerse en consideración en pacientes con dieta de sodio controlada.

#### **Efectos indeseables:**

Con el uso de cefazolina pueden ocurrir los siguientes efectos adversos. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de disminución de la gravedad. Para la clasificación de la frecuencia se ha utilizado la convención siguiente:

<i>Muy comunes</i>	$(\geq 1/10)$
<i>Comunes</i>	$(\geq 1/100 \text{ a } < 1/10)$
<i>Poco comunes</i>	$(\geq 1/1,000 \text{ a } < 1/100)$
<i>Raros</i>	$(\geq 1/10,000 \text{ a } < 1/1,000)$
<i>Muy raros</i>	$(< 1/10,000)$
<i>No conocidos</i>	<i>(No puede estimarse de los datos disponibles)</i>

<b>MedDRA Órganos</b>	<b>Clase de</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos Adversos Relevantes</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		Poco común	Candidiasis oral (uso prolongado).
		Raro	Candidiasis genital (moniliasis), vaginitis.
<b>Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático</b>		Raro	Incremento o disminución en la concentración de glucosa sanguínea (hiperglucemia o hipoglucemia). Disminución de la hemoglobina y/o hematocrito, anemia, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia y anemia hemolítica. Leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia, leucocitosis, granulocitosis, monocitosis, linfocitopenia, basofilia y eosinofilia se observaron en los conteos sanguíneos. Estos efectos son raros y reversibles.
Muy raro		Trastornos de la coagulación (coagulación sanguínea) y sangramiento como consecuencia. Un riesgo para estos efectos adversos son los pacientes con deficiencia de vitamina K u otros factores de la coagulación sanguínea, o pacientes con nutrición artificial, dieta inadecuada. Trastornos de la función renal o hepática, trombocitopenia y pacientes con trastornos o enfermedades que provoquen sangramiento (ej. hemofilia y úlceras estomacales y duodenales).	
Poco común		Eritema, eritema multiforme, exantema, urticaria, permeabilidad local reversible de los vasos sanguíneos, articulaciones o membranas mucosas (angioedema), fiebre inducida por fármacos y neumonía intersticial o neumonitis.	
Raro		Necrolisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson.	
Muy raro		Shock anafiláctico, inflamación de la laringe con estrechamiento de las vías aéreas, incremento del ritmo cardíaco, acortamiento de la respiración, caída de la presión sanguínea, inflamación de la lengua, prurito anal, edema facial.	
Poco común		Convulsiones (en pacientes con disfunción renal, con dosis de tratamiento altas inapropiadas).	
Raro		Mareos, malestar, fatiga.	

Efusión pleural, dolor en el pecho, disnea o distrés respiratorio, tos, rinitis.	Efusión pleural, dolor en el pecho, disnea o distrés respiratorio, tos, rinitis.	
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	Común	Pérdida del apetito, diarrea, náusea y vómito. Estos síntomas son usualmente moderados y casi siempre desaparecen durante o después del tratamiento.

<b>Trastornos Hepatobiliares</b>	Raro	Incremento temporal en las concentraciones séricas de AST, ALT, gamma GT, bilirubina y/o LDH y fosfatasa alcalina, hepatitis pasajera, ictericia colestática pasajera. Incremento pasajero en SGOT y SGPT, sin evidencia clínica de daño hepático.
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>	Raro	Nefrotoxicidad, nefritis intersticial, nefropatía no definida, proteinuria, incremento temporal en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) usualmente en pacientes tratados concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos. Incremento pasajero de urea en sangre y fosfatasa alcalina sin evidencia clínica de daño renal.
<b>Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración</b>	Poco Común	La administración intravenosa puede causar tromboflebitis.

Reacciones locales: Raramente ha ocurrido flebitis en el sitio de inyección. No frecuentemente ha ocurrido dolor después de la inyección intramuscular. Se ha reportado endurecimiento.

En caso de diarrea severa y persistente durante o después del tratamiento con cefazolina, buscar consejo médico ya que la diarrea pudiera ser un síntoma de una condición grave (colitis pseudomembranosa) que requiere tratamiento inmediato. El paciente debe estar advertido sobre automedicarse pues puede suprimir la peristalsis.

El uso prolongado de cefalosporinas puede resultar en un sobrecrecimiento de bacterias resistentes a la cefazolina, especialmente *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, y *Candida*. Esto puede dar lugar a super infecciones o a la colonización potencial con organismos o levaduras resistentes.

#### Estudios

Incremento pasajero en SGOT y SGPT, urea en sangre y fosfatasa alcalina sin evidencia clínica de daño renal o hepático.

Datos en animales han demostrado que existe nefrotoxicidad potencial con cefazolina. Aunque no demostrado en humanos esta posibilidad, no obstante, debe considerarse especialmente en pacientes que reciben altas dosis administradas por períodos largos. En casos raros se han reportado nefritis intersticial y nefropatías no definidas. Los pacientes afectados estaban gravemente enfermos y recibían varios medicamentos. El papel de la cefazolina en el desarrollo de la nefritis intersticial y otras nefropatías no se ha establecido.

#### **Posología y modo de administración:**

Cefazolina para Inyección USP puede administrarse por vía intramuscular e intravenosa después de su reconstitución. Las dosis diarias son las mismas para ambas vías de administración. La administración intratecal no es una vía aprobada para este antibiótico, de hecho ha habido reportes de toxicidad grave del SNC, incluyendo convulsiones, cuando se administra cefazolina de esta forma.

#### Dosificación

##### Adultos

La dosis usual para adultos de Cefazolina para Inyección USP en las siguientes infecciones son: neumonía neumocócica 500 mg cada 12 horas; infecciones leves causadas por cocos Gram-positivos susceptibles 250 a 500 mg cada 8 horas; infecciones agudas del tracto urinario no complicadas 1 g cada 12 horas; infecciones moderadas a severas 500 mg a 1 g cada 6 a 8 horas; infecciones graves con peligro para la vida (ej. endocarditis y septicemia) 1 g a 1.5 g cada 6 horas, aunque en casos raros, se han usado dosis de hasta 12 g diariamente.

##### Ajustes de dosis para pacientes con función renal reducida

Cefazolina para Inyección USP puede usarse en pacientes con la función renal reducida usando los ajustes de dosis siguientes: en pacientes con aclaramiento de la creatinina de 55 mL/min o más o creatinina sérica de 1.5 mg% o menos pueden administrarse dosis completas; pacientes con aclaramiento de la creatinina entre 35 y 54 mL/min o creatinina sérica entre 1.6 y 3.0 mg% también pueden recibir dosis completas, pero la dosificación debe restringirse por lo menos a intervalos de 8 horas; los pacientes con aclaramiento de la creatinina entre 11 y 34 mL/min o creatinina sérica entre 3.1 y 4.5 mg% deben recibir la mitad de la dosis usual cada 12 horas; los pacientes con aclaramiento de la creatinina de 10 mL/min o menos o creatinina sérica de 4.6 mg% o más, deben recibir la mitad de la dosis usual cada 18 a 24 horas. Todas las recomendaciones de reducción de dosis se aplican después de la administración de una dosis de carga inicial apropiada a la severidad de la infección.

##### Uso profiláctico perioperatorio

Para prevenir infección postoperatoria en cirugía contaminada o potencialmente contaminada, las dosis recomendadas son: 1 g intravenosamente o intramuscularmente administrados 30 minutos a 1 hora antes de iniciar la cirugía; para procedimientos quirúrgicos prolongados (por ej. 2 horas o más), 0.5 a 1 g intravenosamente o intramuscularmente durante la cirugía (administración modificada de acuerdo con la duración del procedimiento quirúrgico); 0.5 a 1 g intravenosamente o intramuscularmente cada 6 a 8 horas por 24 horas postoperatorio.

Es importante que la dosis preoperatoria se administre justamente antes de iniciar la cirugía (30 minutos a 1 hora), de forma que se encuentre un nivel adecuado del antibiótico en el suero y tejidos en el momento de la incisión quirúrgica inicial y si es probable la exposición a los organismos infecciosos, que la Cefazolina para Inyección USP se administre a los intervalos apropiados durante la cirugía de forma tal que estén presentes niveles suficientes del antibiótico cuando sea necesario.

Para la cirugía en la cual la ocurrencia de infección puede ser particularmente devastadora (por ej. cirugía de corazón abierto y artroplastia protésica) la administración profiláctica de Cefazolina para Inyección USP pudiera continuarse por 3 a 5 días después de completar el procedimiento quirúrgico.

##### Niños

En niños una dosis diaria total de 25 a 50 mg/kg de peso corporal, divididos en 3 o 4 dosis iguales, es efectiva para la mayoría de las infecciones leves a moderadamente severas. La dosis diaria total puede incrementarse hasta 100 mg/kg de peso corporal para infecciones graves.

Tabla de dosis pediátrica

Peso (kg)	25 mg/Kg/día divididos en 3 dosis		25 mg/Kg/día divididos en 4 dosis	
	Dosis única aproximada cada 8 horas (mg)	Volumen (mL) necesarios con dilución de 125 mg/mL	Dosis única aproximada cada 6 horas (mg)	Volumen (mL) necesarios con dilución de 125 mg/mL
4.5	40	0.35	30	0.25
9	75	0.6	55	0.45
13.6	115	0.9	85	0.7
18.1	150	1.2	115	0.9
22.7	190	1.5	140	1.1

Peso (kg)	50 mg/Kg/día divididos en 3 dosis		50 mg/Kg/día divididos en 4 dosis	
	Dosis única aproximada cada 8 horas (mg)	Volumen (mL) necesarios con dilución de 225 mg/mL	Dosis única aproximada cada 6 horas (mg)	Volumen (mL) necesarios con dilución de 225 mg/mL
4.5	75	0.35	55	0.25
9	150	0.7	110	0.5
13.6	225	1	170	0.75
18.1	300	1.35	225	1
22.7	375	1.7	285	1.25

En niños con trastorno renal leve a moderado (aclaramiento de la creatinina de 70 a 40 mL/min), 60% de la dosis diaria normal administrada en dosis divididas cada 12 horas debe ser suficiente. En niños con trastorno renal moderado (aclaramiento de la creatinina de 40 a 20 mL/min), 25% de la dosis diaria normal administrada en dosis divididas cada 12 horas debe ser suficiente. En niños con trastorno severo (aclaramiento de la creatinina de 20 a 5 mL/min), 10% de la dosis diaria normal administrada en dosis divididas cada 24 horas debe ser adecuada. Todas las recomendaciones se aplican después de la administración de una dosis de carga inicial.

Debido a que la seguridad para su uso en infantes prematuros y en infantes por debajo de un mes de edad no se ha establecido, no se recomienda el uso de Cefazolina para Inyección USP en estos pacientes.

#### Administración

##### Administración intramuscular

Cefazolina debe inyectarse en una masa muscular grande. El dolor de la inyección de cefazolina no es frecuente.

Reconstituir Cefazolina para Inyección USP 1 g utilizando sólo como diluyente 2.5 mL de Agua Estéril para Inyección o Agua Bacteriostática para Inyección. NO USAR SALINA O CUALQUIER OTRO DILUYENTE.

Agitar bien hasta disolución.

La solución resultante contiene aproximadamente 330 mg/mL de cefazolina en un volumen disponible de aproximadamente 3 mL.

#### Administración intravenosa

Cefazolina puede administrarse por inyección intravenosa o por infusión continua o intermitente.

#### Infusión intermitente y continua

Cefazolina puede administrarse en combinación con una terapia intravenosa pre-existente, ya sea en el frasco primario o en el frasco de infusión secundario.

Cefazolina 1 g puede disolverse primero con la ampolleta de agua para inyección y después diluirse en 50 a 100 mL de una de las soluciones intravenosas siguientes:

Solución 0.9% de Cloruro de sodio

Dextrosa 5% o 10% en agua

Dextrosa 5% y Cloruro de sodio 0.9% (o Dextrosa 5% y Cloruro de sodio 0.45% o 0.2%)

Solución de Ringer Lactato

Azúcar invertida 5% o 10% en agua para inyección.

Solución de Ringer

#### Inyección intravenosa directa

Administrar la solución directamente en la vena o a través de una entubación. Diluir la Cefazolina 1 g en un mínimo de 10 mL de Agua Estéril para Inyección. Inyectar la solución lentamente por un período de 3 a 5 minutos. No inyectar en menos de 3 minutos.

Después de la reconstitución administrar inmediatamente.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

##### Combinaciones contraindicadas

##### Antibióticos

Cefazolina para Inyección USP no debe administrarse con antibióticos de acción bacteriostática (por ej. tetraciclinas, sulfonamidas, eritromicina, cloranfenicol) debido a que se han observado efectos antagonistas en ensayos *in vitro*.

##### Combinaciones no recomendadas

##### Probenecida

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

##### Uso cuidadoso

##### Vitamina K1

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

##### Anticoagulantes

Las cefalosporinas raramente pueden causar trastornos del sangramiento. Durante el uso concomitante con anticoagulantes orales (ej. warfarina o heparina) en altas dosis, deben monitorizarse los parámetros de coagulación.

##### Agentes nefrotóxicos

No puede excluirse que la nefrotoxicidad de antibióticos (ej. aminoglicósidos, colistina, polimixina B) y diuréticos (ej. furosemida) se incrementa. Cuando se administran con cefazolina la función renal debe monitorizarse cuidadosamente.

#### Ensayos de Laboratorio

Las determinaciones de las concentraciones de glucosa en orina en ensayos de laboratorio basados en la solución de Benedict o en la solución de Fehling pueden dar resultados falsos positivos en pacientes que reciben cefazolina. Cefazolina no tiene efecto en las mediciones enzimáticas de glucosa en orina. Tanto el ensayo de Coombs indirecto como directo también pueden dar lecturas falso positivas, por ej. En recién nacidos cuyas madres reciben cefalosporinas.

#### Anticonceptivos orales

Cefazolina posiblemente pueda influenciar la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Por esta razón, se recomiendan métodos anticonceptivos adicionales a los anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con cefazolina.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Este fármaco deberá utilizarse en el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

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

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

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

##### Síntomas de sobredosis

La sobredosis puede causar dolor, inflamación y flebitis en el sitio de la inyección. La administración parenteral de altas dosis de cefalosporinas puede provocar vértigo, parestias y dolor de cabeza. La sobredosis con cefalosporinas puede inducir convulsiones, especialmente en pacientes con enfermedad renal.

Una sobredosis puede estar asociada con resultados anormales en los ensayos de laboratorio siguientes: incremento en la creatinina, BUN, enzimas hepáticas y bilirrubina, ensayo de Coombs positivo, trombocitemia y trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y prolongación del tiempo de protrombina.

##### Tratamiento de la sobredosis

En caso de convulsiones, la administración del fármaco debe discontinuarse inmediatamente. Pueden ser apropiados medicamentos antiepilépticos. Deben monitorizarse estrechamente las funciones y parámetros corporales vitales. En caso de una sobredosis severa en la cual el paciente no responda a otros tratamientos, la hemodiálisis con hemoperfusión pudiera ser efectiva, aunque la prueba no se proporciona.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: J01DB04 Cefalosporinas de la primera generación

##### Mecanismo de acción

Todas las cefalosporinas (antibióticos beta-lactámicos) inhiben la producción de la pared celular y son inhibidores selectivos de peptidoglicano sintetasa. El primer paso del mecanismo es la unión del fármaco a los receptores celulares (proteínas de anclaje de

penicilinas). Después de esta unión se obstruye la transpeptidación, previniendo la síntesis de peptidoglicano. Este proceso da lugar a la lisis de la bacteria.

#### Mecanismo(s) de resistencia

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos contienen el denominado anillo beta-lactámico, el cual es esencial para la acción antimicrobiana. Si este anillo se rompe, pierde su efecto antibiótico. Varias bacterias tienen enzimas (beta-lactamasas) que pueden romper este anillo y, de esta forma, se hacen resistentes a este tipo de antibiótico. Como en todas las cefalosporinas y otros antibióticos beta-lactámicos, hay diferentes tipos de mecanismos de resistencia adquiridos por grupos de bacterias que incluyen: cambios en los blancos (proteínas de anclaje de penicilinas, PBPs), degradación enzimática del centro por beta-lactamasas y alteración del acceso al blanco. Hay una resistencia cruzada entre las cefalosporinas y las penicilinas. Los microorganismos Gram-negativos que contienen enzimas inducibles beta-lactamasas unidas al cromosoma, como en *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* y *Providencia spp* deben ser considerados resistentes a pesar de su sensibilidad *in vitro* a la cefazolina.

#### Ensayos de susceptibilidad

Los puntos de equilibrio sobre la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecida por el Comité Europeo para Ensayos de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son los siguientes:

#### Susceptibilidad Microbiológica

La frecuencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies determinadas y sería conveniente información sobre la resistencia local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. Según sea necesario, debe buscarse asesoramiento profesional cuando la frecuencia de la resistencia es tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, es cuestionable.

<b>Especies comunmente susceptibles</b>
Gram-positivos <i>Staphylococcus.aureus</i> (sensible a meticilina)
<b><u>Especies en las cuales la resistencia adquirida pueda ser un problema</u></b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Group A B, C and G Estreptococos $\beta$ -hemolíticos <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (sensible a meticilina)
<b>Organismos inherentemente resistentes</b>
<i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> ( <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> ) <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus stuartii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

*Serratia*

*Staphylococcus*, (resistente a meticilina)

*Proteus spp* Indol positivo

*Enterobacteriaceae spp (Klebsiella pneumoniae)*

*Enterobacteriaceae spp (Proteus mirabilis)*

Algunas cepas de las especies incluidas en la lista pueden ser más o menos sensibles al producto que se declara para la mayoría de estos microorganismos. Por esta razón, se recomiendan ensayos de susceptibilidad.

#### Relación PK/PD

Para las cefalosporinas, el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante correlacionado con la eficacia *in vivo* ha demostrado ser el porcentaje del intervalo de dosificación que la concentración sin unir que permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cefazolina para las especies blanco individuales (o sea, %T>CMI).

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### Absorción

##### Administración Intramuscular

Una dosis de 250 mg proporciona niveles séricos de cefazolina (en mcg/mL) desde 15.5 a los 30 minutos hasta 17 a 1 hora, 13 a las 2 horas, 5.1 a las 4 horas y 2.5 a las 6 horas después de una inyección intramuscular. Una dosis de 500 mg proporciona niveles séricos de cefazolina (en mcg/mL) a partir de 36.2 a los 30 minutos hasta 36.8 a 1 hora, 37.9 a a las 2 horas, 15.5 a las 4 horas, 6.3 a las 6 horas y 3 a las 8 horas después de la inyección intramuscular. De un promedio en dos estudios, una dosis de 1 g proporciona niveles séricos de cefazolina (an mcg/mL) desde 60.1 a los 30 minutos a 63.8 a 1 hora, 54.3 a las 2 horas, 29.3 a las 4 horas, 13.2 a las 6 horas y 7.1 a las 8 horas después de la inyección intramuscular. Cefazolina alcanza concentraciones pico en orina que exceden 1000 mcg/mL y 4000 mcg/mL después de dosis intramusculares de 500 mg y 1 g, respectivamente.

##### Administración Intravenosa

Estudios de farmacología clínica en pacientes hospitalizados con infecciones indican que la cefazolina alcanza niveles pico en el suero aproximadamente al equivalente de los observados en voluntarios normales. En un estudio administrando cefazolina por infusión intravenosa constante a una velocidad de 3.5 mg/kg por 1 hora (aproximadamente 250 mg) y 1.5 mg/kg por las 2 horas siguientes (aproximadamente 100 mg) produjo un nivel estacionario en suero a la tercera hora de aproximadamente 28 mcg/mL en voluntarios normales. Una dosis única de 1 g proporcionó niveles promedio en el suero de cefazolina (en mcg/mL) desde 188.4 a los 5 minutos hasta 135.8 a los 15 minutos, 106.8 a los 30 minutos, 73.7 a 1 hora, 45.6 a las 2 horas y 16.5 a las 4 horas después de la inyección intravenosa. El promedio de vida media fue 1.4 horas.

##### Diálisis Peritoneal

En pacientes sometidos a diálisis peritoneal a 2 L/hora, los niveles promedio de cefazolina en el suero fueron aproximadamente 10 y 30 mcg/mL después de las 24 horas de instilación de una solución de diálisis conteniendo 50 mcg/mL y 150 mcg/mL, respectivamente. Los niveles pico promedio fueron 29 mcg/mL (velocidad 13 a 44 mcg/mL) con 50 mcg/mL (3 pacientes), y 72 mcg/mL (velocidad 26 a 142 mcg/mL) con 150 mcg/mL (6 pacientes).

##### Distribución

Cefazolina cruza fácilmente una membrana sinovial inflamada y la concentración del antibiótico alcanzada en el espacio de la articulación es comparable con los niveles medidos en el suero. Cefazolina se difunde fácilmente a través de la barrera placentaria hacia la sangre del cordón y del líquido amniótico. Está presente en muy bajas concentraciones en la leche de las madres durante la lactancia. Cuando se administra cefazolina a pacientes con los tractos biliares no obstruidos, ocurren concentraciones altas por encima de los niveles séricos en el tejido de la vesícula biliar y bilis. Sin embargo, en presencia de obstrucción la concentración del antibiótico es considerablemente más baja en la bilis que en el suero.

#### Biotransformación

Estudios controlados en voluntarios adultos normales recibieron 1 g de cefazolina cuatro veces al día por 10 días, monitoreando CBC, AST, ALT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, BUN y creatinina, los análisis de orina no mostraron cambios clínicamente significativos atribuibles a la cefazolina.

#### Eliminación

La cefazolina se excreta sin cambio en la orina fundamentalmente por filtración glomerular y, en menor grado, por secreción tubular. Después de la inyección intramuscular de 500 mg, 56% a 89% de la dosis administrada se recobra dentro de las 6 horas y 80% a cerca del 100% en 24 horas.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 1 de febrero de 2019.