

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CEFAZOLINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IM, IV
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10, 25 ó 50 viales de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SHANGHAI KANGNUO INTERNATIONAL TRADE CO., LTD., Shanghai, China.
<b>Fabricante, país:</b>	REYOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD., Shandong, China.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-19-060-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	27 de agosto de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Cefazolina (eq. a 525,0 mg de cefazolina sódica)	500,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

La Cefazolina para inyección, USP, está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones por organismos susceptibles:

Infecciones del tracto respiratorio: debido a *S. pneumoniae*, *S. aureus* (incluidas las cepas productoras de betalactamasas) y *S. pyogenes*.

Se considera que la penicilina benzatínica inyectable es el fármaco de elección en el tratamiento y la prevención de las infecciones estreptocócicas, incluida la profilaxis de la fiebre reumática.

La Cefazolina inyectable, USP, es efectiva en la erradicación de los estreptococos de la nasofaringe; sin embargo, no se dispone de datos que establezcan la eficacia de Cefazolina para inyección, USP, en la prevención posterior de la fiebre reumática.

Infecciones del tracto urinario: Debido a *E. coli*, *P. mirabilis*.

Infecciones de la piel y de la estructura de la piel: Debido a *S. aureus* (incluidas las cepas productoras de betalactamasas), *S. pyogenes* y otras cepas de estreptococos.

Infecciones del tracto biliar: Debido a *E. coli*, varias cepas de estreptococos, *P. mirabilis* y *S. aureus*.

Infecciones óseas y articulares: Debido a *S. aureus*.

Infecciones genitales: Debidas a *E. coli*, *P. mirabilis*. Ejemplo: prostatitis, epididimitis.

Septicemia: Debido a *S. pneumoniae*, *S. aureus* (incluidas las cepas productoras de betalactamasas), *P. mirabilis*, *E. coli*.

Endocarditis: Debido a *S. aureus* (incluidas las cepas productoras de betalactamasas) y *S. pyogenes*.

Se deben realizar estudios apropiados de cultivo y susceptibilidad para determinar la susceptibilidad del organismo causante a la Cefazolina.

Profilaxis preoperatoria: La administración profiláctica de Cefazolina para inyección, USP, preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria puede reducir la incidencia de ciertas infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos clasificados como contaminados o potencialmente contaminados. Ejemplo: Histerectomía vaginal y colecistectomía en pacientes con alto riesgo así como pacientes mayores de 70 años con colecistitis aguda, ictericia obstructiva o cálculos biliares del conducto común.

La administración profiláctica de Cefazolina para inyección, USP, por lo general, debe suspenderse dentro de un período de 24 horas después del procedimiento quirúrgico. En la cirugía donde la aparición de una infección puede ser particularmente devastadora (Ejemplo, cirugía a corazón abierto y artroplastia protésica), la administración profiláctica de Cefazolina para inyección puede continuar durante 3 a 5 días después de la finalización de la cirugía.

El uso preoperatorio de Cefazolina para inyección, USP, también puede ser eficaz en pacientes quirúrgicos en los que la infección en el sitio operatorio presentaría un riesgo grave por ejemplo, durante la cirugía a corazón abierto y la artroplastia protésica

Si hay signos de infección, se deben obtener muestras para cultivos para la identificación del organismo causante, de modo que se pueda instituir la terapia adecuada. (Ver acápite de Posología y forma de administración).

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de Cefazolina para inyección, USP, y otros medicamentos antibacterianos, Cefazolina para inyección debe usarse solo para tratar o prevenir infecciones que se hayan demostrado o se sospeche que sean causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información sobre la susceptibilidad del microorganismo, se debe tener en cuenta al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

### **Contraindicaciones:**

La Cefazolina inyectable está contraindicada en pacientes con alergia conocida al grupo de antibióticos cefalosporina.

### **Precauciones:**

El uso prolongado de Cefazolina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. La observación clínica cuidadosa del paciente es esencial

Cuando se administra Cefazolina a pacientes con baja producción de orina debido a una función renal alterada, se requiere una dosis diaria más baja.

Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se pueden producir convulsiones si se administran dosis inadecuadamente altas a pacientes con insuficiencia renal.

La Cefazolina inyectable, al igual que con todas las cefalosporinas, debe prescribirse con precaución en personas con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Las cefalosporinas pueden estar asociadas con una caída en la actividad de la protrombina. Aquellos en riesgo incluyen a pacientes con insuficiencia renal o hepática o mal estado

nutricional, así como pacientes que reciben un tratamiento prolongado de terapia antimicrobiana, y pacientes previamente estabilizados con terapia anticoagulante. El tiempo de protrombina debe controlarse en pacientes de riesgo y administrar vitamina K exógena según lo indicado.

La prescripción de Cefazolina para inyección en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechosa o una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

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

Antes de que se inicie la terapia con Cefazolina para inyección, UPS, se debe hacer una investigación cuidadosa para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad previas a la Cefazolina, cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos. Si este producto se administra a pacientes sensibles a la penicilina, se debe tener precaución porque la hipersensibilidad cruzada entre los antibióticos betalactámicos se ha documentado claramente y puede ocurrir en hasta el 10% de los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina. Si ocurre una reacción alérgica a la Cefazolina para inyección, USP, suspenda el tratamiento con el medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad aguda grave pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de emergencia, como oxígeno, líquidos intra-venosos, antihistamínicos intra-venosos, corticosteroides, aminos presoras y manejo de la vía aérea como está indicado clínicamente.

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la Cefazolina y puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y provoca el crecimiento excesivo de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD.

Las cepas de esta bacteria que producen hipertoxina causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colectomía. El CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha informado que CDAD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma la CDAD, es posible que deba suspenderse el uso continuo de antibióticos no dirigidos contra *C. difficile*. El manejo apropiado de líquidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento con antibióticos específicos para *C. difficile* y la evaluación quirúrgica deben instituirse como está clínicamente indicado.

### **Efectos indeseables:**

Se han reportado las siguientes reacciones:

Diarrea gastrointestinal, candidiasis oral (aftas), vómitos, náuseas, calambres estomacales, anorexia y colitis pseudomembranosa. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento con antibióticos (ver ADVERTENCIAS). Las náuseas y vómitos se han reportado raramente.

Alergias

Anafilaxia, eosinofilia, picazón, fiebre del medicamento, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson.

Hematológica

Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitopenia.

Hepático

Se ha observado un aumento transitorio en los niveles de SGOT, SGPT y fosfatasa alcalina. Al igual que con otras cefalosporinas, se han recibido informes de hepatitis.

#### Renal

Al igual que con otras cefalosporinas, se han recibido informes de aumento de los niveles de BUN y creatinina, así como de insuficiencia renal.

#### Reacciones locales

Se han notificado casos raros de flebitis en el lugar de la inyección. Se ha producido cierta induración.

#### Otras reacciones

Prurito genital y anal (incluyendo prurito vulvar, moniliasis genital y vaginitis).

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

#### Modo de preparación

Cefazolina se administra por vía intravenosa.

Administración IV (para uso exclusivo de hospitales y autoridades locales): La Cefazolina se puede administrar por inyección directa o por infusión continua o discontinua.

Reconstituya la solución primaria diluyendo el polvo en 2 a 3 ml de disolvente.

#### Infusión discontinua IV:

Diluya la solución primaria de Cefazolina en 50 a 100 mL en agua para inyección o en una de las siguientes soluciones IV:

Solución de cloruro de sodio que contiene 0,9 %

Solución de lactato de Ringer y glucosa al 5 %

Solución de glucosa de 5 a 10 %

#### Solución Ringer

Solución de 5 % de glucosa y cloruro de sodio al 0,9 % (es posible el uso de una solución de glucosa al 5 % y cloruro de sodio al 0,45 % o 0,2 %);

#### Solución de lactato de Ringer

Solución de azúcar invertida al 5 o 10%.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### Inyección IV:

Diluya la solución primaria de Cefazolina en 5 a 10 ml de agua para inyección e inyecte lentamente de tres a cinco minutos, o directamente en la vena o en el tubo de una infusión.

### **Posología**

#### Dosificación habitual

Adultos: 0,5 a 1 g cada 8 a 12 horas.

Esta dosis puede aumentarse dependiendo de la gravedad de la infección.

Niños y bebés (más de un mes): 25 a 50 mg / kg por 24 horas.

Esta dosis puede aumentarse dependiendo de la gravedad de la infección.

NB: Dado que no se ha establecido la seguridad del uso de este producto en bebés prematuros y en bebés menores de un mes, no se recomienda usar Cefazolina en estos pacientes.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis se ajusta de acuerdo con el aclaramiento de creatinina o la creatinina sérica (ver tabla).

#### DOSIFICACIÓN EN INSUFICIENCIA RENAL

**Tabla 2:** Infección severa o muy severa:

Aclaramiento de creatinina	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
50 to 20 mL/ min	500 mg	250 mg diariamente cada 6 horas o 500 mg cada 12 horas
20 to 10 mL/ min	500 mg	250 mg cada 12 horas o 500 mg cada 24 horas
10 to 5 mL/ min	500 mg	250 mg cada 24-36 horas o 500 mg cada 48-72 horas
<5 mL/ min sujeto a hemodiálisis	500 mg IV	500 mg cada 72 horas

**Tabla 3:** Infección mediana o leve

Aclaramiento de creatinina	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
50 a 20 mL/ min	500 mg	125 a 250 mg cada 12 horas
20 a 10 mL/ min	500 mg	125 a 250 mg cada 24 horas
10 a 5 mL/ min	500 mg	75 a 125 mg cada 24 horas
<5 mL/ min Pacientes crónicos con hemodiálisis	500 mg IV	50 a 75 mg cada 72 horas

Profilaxis de infecciones postoperatorias en cirugía:

La profilaxis con antibióticos debe ser por un tiempo corto, por lo general, se limita al período intraoperatorio, a veces 24 horas, pero nunca más de 48 horas.

2 g IV a la inducción de la anestesia.

Luego reinyectar 1g cada 4 horas durante la intervención.

Si se administra después del período intraoperatorio, se debe realizar una reinyección de 1 g cada 8 horas.

En cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), se debe realizar una inyección adicional de 1 g después de conectar la CEC.

En la cesárea, la inyección debe llevarse a cabo después de cortar el cordón.

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

El Probenecid puede disminuir la secreción de cefalosporinas en el tubo renal cuando se usa simultáneamente, lo que resulta en un aumento y más prolongados niveles de cefalosporina en sangre

La cefazolina no debe administrarse junto a otros antibióticos que tengan un mecanismo de acción bacteriostático (por ejemplo, tetraciclinas, sulfonamidas, eritromicina, cloranfenicol) ya que se han observado efectos antagonistas en pruebas in vitro.

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

Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría B

Se han realizado estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos en dosis de hasta 25 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a la Cefazolina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

#### **Parto**

Cuando se administró Cefazolina antes de la cesárea, los niveles de fármaco en la sangre del cordón umbilical fueron aproximadamente de un cuarto a un tercio de los niveles de fármaco materno. La droga parece no tener efectos adversos en el feto.

#### **Madres lactantes**

La Cefazolina está presente en concentraciones muy bajas en la leche de las madres lactantes. Se debe tener precaución cuando se administre Cefazolina inyectable a una mujer en período de lactancia.

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

No procede.

### **Sobredosis:**

Ya que no hay ningún antídoto específico, el tratamiento de sobredosis de Cefazolina debe ser sintomático y de sostén.

Algunos pacientes pueden desarrollar colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos, causadas por toxinas del *Clostridium difficile* durante o seguida a la administración de Cefalosporinas. En los casos leves se discontinúa la administración de la droga y se produce la mejoría. Los casos moderados a severos pueden requerir fluidos, electrolitos y sustitución proteica.

En caso de que no haya respuestas a las medidas anteriores, se debe usar Metronidazol oral, Bacitracina oral o Vancomicina oral. La Vancomicina oral es efectiva en dosis de 125 a 500 mg cada 6 horas durante 5-10 días. Las recaídas pueden ser tratadas con un segundo tratamiento con estos medicamentos.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Cefalosporinas de primera generación-Cefazolina Código ATC: J01DB 04

Las pruebas in vitro demuestran que la acción bactericida de las cefalosporinas se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular. Se ha demostrado que la Cefazolina es activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas.

Aerobios gram-positivos

*Staphylococcus aureus* (incluidas las cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa)

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y otras cepas de *streptococcus*

*Streptococcus pneumoniae*

Los estafilococos resistentes a la meticilina son uniformemente resistentes a la Cefazolina, y muchas cepas de *Enterococcus* son resistentes.

Aerobios gram-negativos

*Escherichia coli*

*Proteus mirabilis*

La mayoría de las cepas de indol positivo *Proteus* (*Proteus vulgaris*), *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia spp.* Y *Pseudomonas spp.* son resistentes a la cefazolina.

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

Los estudios han demostrado que después de la administración intravenosa de Cefazolina a voluntarios normales, las concentraciones séricas medias alcanzaron un máximo de aproximadamente 185  $\mu\text{g}/\text{ml}$  y fueron de aproximadamente 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a las 8 horas para una dosis de 1g.

La semivida sérica de Cefazolina es de aproximadamente 1,8 horas después de la administración intravenosa.

En un estudio, utilizando voluntarios normales, de infusión intravenosa constante con dosis de 3.5 mg/kg durante 1 hora (aproximadamente 250 mg) y 1.5 mg/kg en las siguientes 2 horas (aproximadamente 100 mg), la Cefazolina produjo una concentración sérica constante a las tres horas de ser administrada de aproximadamente 28  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

Los parámetros farmacocinéticos del plasma en voluntarios normales (N = 12) después de 15 minutos de administrada una infusión intravenosa de 2 gramos de Cefazolina para inyección, USP, se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1:** Parámetro farmacocinético promedio (desviación estándar) de Cefazolina en el plasma de voluntarios normales.

	N	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>0-INF</sub> ( $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	Vz (L)
Dosis única de 2 g como infusión intravenosa de 15 minutos.	12	280.9 (45,9)	0,25 (0,25- 0,33)	509,9 (89,3)	2,01 (0,28)	4,03 (0,68)	11,5 (1,53)

**Leyenda:**

T<sub>max</sub><sup>\*</sup> : reportado como mediana (rango)

N = número de sujetos observados

C<sub>max</sub> = concentración plasmática máxima

T<sub>max</sub> = tiempo de concentración máxima plasmática

AUC<sub>0-∞</sub> = área bajo la curva de concentración de plasma en el tiempo extrapolada al infinito

t<sub>1/2</sub> = vida media aparente de eliminación final en el plasma

CL = Eliminación total

V<sub>z</sub> = volumen de distribución

Estudios en pacientes hospitalizados con infecciones indican que la Cefazolina produce concentraciones séricas medias aproximadamente equivalentes a las observadas en voluntarios normales.

Las concentraciones biliares en pacientes sin enfermedad biliar obstructiva pueden alcanzar o superar las concentraciones séricas hasta cinco veces; sin embargo, en pacientes con enfermedad biliar obstructiva, las concentraciones biliares de Cefazolina son considerablemente más bajas que las concentraciones séricas (<1 µg / ml).

En el líquido sinovial, la concentración de Cefazolina se hace comparable a la alcanzada en el suero, aproximadamente 4 horas después de la administración del fármaco.

Los estudios de sangre del cordón umbilical muestran una transferencia rápida de Cefazolina a través de la placenta. La Cefazolina está presente en concentraciones muy bajas en la leche de las madres lactantes.

La Cefazolina se excreta sin cambios.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 27 de agosto de 2019.