

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zanetin 750 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Zanetin 1.500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 750 mg o 1.500 mg de cefuroxima como cefuroxima sódica.

Contiene sodio:

Dosis	Cantidad de sodio por vial
750 mg	40,74 mg (1,77 mmol)
1.500 mg	81,48 mg (3,54 mmol)

Para la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable o perfusión.
Polvo blanco o blanquecino a amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zanetin está indicado para el tratamiento de las infecciones que se enumeran a continuación en adultos y niños, incluyendo neonatos (desde el nacimiento) (ver secciones 4.4 y 5.1).

- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis.
- Infecciones de tejidos blandos: celulitis, erisipela y heridas infectadas.
- Infecciones intra-abdominales (ver sección 4.4).
- Profilaxis contra infecciones gastrointestinales (incluyendo esofágica), ortopédica, cardiovascular y cirugía ginecológica (incluida cesárea).

En el tratamiento y prevención de las infecciones en las que es muy probable que se encuentren organismos anaerobios, se debe administrar cefuroxima con agentes antibacterianos adecuados adicionales.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y niños ≥ 40 kg

Indicación	Posología
Neumonía adquirida en la comunidad y exacerbación aguda de la bronquitis crónica	750 mg cada 8 horas (por vía intravenosa o intramuscular)

Infecciones de tejidos blandos: celulitis, erisipela y heridas infectadas	
Infecciones intra-abdominales	
Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis	1.500 mg cada 8 horas (por vía intravenosa o intramuscular)
Infecciones graves	750 mg cada 6 horas (por vía intravenosa) 1.500 mg cada 8 horas (por vía intravenosa)
Profilaxis quirúrgica para cirugía gastrointestinal, ginecológica (incluida cesárea) y operaciones ortopédicas	1.500 mg con la inducción de la anestesia. Esto puede complementarse con dos dosis de 750 mg (intramuscular) después de 8 horas y 16 horas.
Profilaxis quirúrgica para las operaciones cardiovasculares y de esófago	1.500 mg con inducción de la anestesia seguida por 750 mg (intramuscular) cada 8 horas durante

Población pediátrica

Niños <40kg

Indicación	Lactantes > 3 semanas y niños < 40 kg	Lactantes (desde el nacimiento hasta 3 semanas)
Neumonía adquirida en la comunidad	30 a 100 mg/kg/día (por vía intravenosa) administrada en 3 o 4 dosis divididas; una dosis de 60 mg/kg/día es adecuada para la mayoría de las infecciones	30 a 100 mg/kg/día (por vía intravenosa) administrada en 2 o 3 dosis divididas (ver sección 5.2)
Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo		
Infecciones de tejidos blandos; celulitis, erisipela y heridas infectadas		
Infecciones intra-abdominales		

Insuficiencia renal

Cefuroxima se excreta principalmente por los riñones. Por lo tanto, al igual que con todos los antibióticos, en pacientes con función renal notablemente deteriorada se recomienda reducir la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta.

Dosis recomendada de cefuroxima en pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de la creatinina	$T_{1/2}$ (hrs)	Dosis (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	No es necesario reducir la dosis estándar (750 mg a 1.500 mg tres veces al día).
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg dos veces al día
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg una vez al día
Pacientes en hemodiálisis	3,75	Se debe administrar otra dosis de 750 mg por vía intravenosa o intramuscular al final de cada diálisis; además de uso parenteral, cefuroxima de sodio puede incorporarse en el líquido de diálisis peritoneal (normalmente 250 mg por cada 2 litros de líquido de diálisis).

Pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis arteriovenosa continua (CAVH) o hemofiltración (HF) de alto flujo en unidades de terapia intensiva	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dos veces al día; para hemofiltración de bajo flujo siga la dosis recomendada en insuficiencia renal.
--	-----------------------------	--

Insuficiencia hepática

Cefuroxima se excreta principalmente por los riñones. En pacientes con insuficiencia hepática, no se espera que esto afecte a la farmacocinética de la cefuroxima.

Forma de administración

Cefuroxima se debe administrar por inyección intravenosa durante un período de 3 a 5 minutos directamente en una vena o a través de un gotero o perfusión durante 30 a 60 minutos, o por inyección intramuscular profunda.

Las inyecciones intramusculares deben inyectarse bien en el interior de la masa de un músculo relativamente grande y no deben inyectarse más de 750 mg en un sitio. Para dosis superiores a 1.500 mg se debe utilizar administración intravenosa.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la cefuroxima o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos cefalosporínicos.

Antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemas).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arteriospasma coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio, ver sección 4.8). En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con cefuroxima se debe interrumpir inmediatamente y se deben instaurar las medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a cefuroxima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente beta-lactámico. Se debe tener precaución si se va a utilizar cefuroxima en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes beta-lactámicos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves que incluyen: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con cefuroxima (ver sección 4.8).

En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y hacer seguimiento estrecho sobre las reacciones en la piel. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, cefuroxima se debe suspender inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS con el uso de cefuroxima, no se debe reiniciar el tratamiento con cefuroxima en este paciente en ningún momento.

Tratamiento concomitante con diuréticos potentes o aminoglucósidos

Los antibióticos cefalosporínicos en dosis altas se deben administrar con precaución a pacientes que reciben tratamiento simultáneo con diuréticos potentes (como furosemida) o aminoglucósidos. Se ha notificado insuficiencia renal durante el uso de estas combinaciones. Se debe controlar la función renal en los pacientes de edad avanzada y en las personas con insuficiencia renal preexistente conocida (ver sección 4.2).

Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles

El uso de cefuroxima puede dar lugar a una sobreinfección producida por *Candida*. El uso prolongado puede originar también un sobrecrecimiento producido por otros microorganismos no sensibles (p.ej. Enterococos y *Clostridium difficile*), que puede requerir la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8). Se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa asociados con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefuroxima, y su gravedad puede oscilar de leve a mortal. Se debe considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después de la administración de cefuroxima (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con cefuroxima y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Infecciones intra-abdominales

Debido a su espectro de actividad, cefuroxima no es adecuado para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas no fermentadoras (ver sección 5.1).

Interferencia con pruebas diagnósticas

El uso de cefuroxima puede dar lugar a resultados falsos positivos en la prueba de Coombs y puede interferir con pruebas cruzadas de sangre (ver sección 4.8).

Se puede observar una ligera interferencia con los métodos de reducción de cobre (Benedict's, Fehling's, Clinitest). Sin embargo, esto no debe conducir a resultados falsos positivos, como se puede experimentar con otras cefalosporinas.

Como se puede producir un resultado falso negativo en la prueba de ferrocianuro, es recomendable que se utilicen métodos de glucosa oxidasa o hexoquinasa para determinar los niveles de glucosa en sangre/plasma en pacientes que reciben cefuroxima de sodio.

Información importante:

Zanetin 750 mg polvo para solución inyectable o perfusión EFG contiene 40,74 mg de sodio por vial, equivalente al 2.037% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Zanetin 1.500 mg polvo para solución inyectable o perfusión EFG contiene 81,48 mg de sodio por vial, equivalente al 4,075% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cefuroxima puede afectar a la flora intestinal, originando una menor reabsorción de los estrógenos y una menor eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Su administración conjunta con probenecid prolonga la excreción del antibiótico y produce picos elevados en los niveles séricos.

Posibles medicamentos nefrotóxicos y diuréticos del asa

Los tratamientos con dosis altas de cefalosporinas se deben llevar a cabo con precaución en los pacientes que estén tomando diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) o preparados con potencial nefrotóxico (tales como antibióticos aminoglucósidos), dado que no se puede descartar un deterioro de la función renal con dichas combinaciones.

Otras interacciones

Determinación de los niveles de glucosa en sangre/plasma: consulte la sección 4.4.
El uso concomitante con anticoagulantes orales puede dar lugar a un aumento del ratio internacional normalizado (International Normalized Ratio, INR).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de cefuroxima en mujeres embarazadas. No se ha observado ninguna toxicidad reproductiva en estudios en animales (ver sección 5.3). Cefuroxima sólo se debe administrar durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.
Se ha demostrado que cefuroxima atraviesa la placenta y alcanza niveles terapéuticos en líquido amniótico y cordón umbilical después de una dosis por vía intramuscular o intravenosa a la madre.

Lactancia

Cefuroxima se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. No es de esperar reacciones adversas a dosis terapéuticas, aunque no puede excluirse el riesgo de diarrea ni de infecciones por hongos en las membranas mucosas. Se debe decidir si se va a interrumpir la lactancia o interrumpir/suspender el tratamiento de cefuroxima teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño frente al beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de cefuroxima de sodio sobre la fertilidad en humanos. No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad en estudios en animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de cefuroxima sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, en base a las reacciones adversas conocidas, es poco probable que cefuroxima afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son la neutropenia, eosinofilia, aumento transitorio de enzimas hepáticas o bilirrubina, especialmente en pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, pero no hay evidencia de daño hepático y reacción en el sitio de inyección.

Las categorías de frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se presentan a continuación son estimadas, ya que para la mayoría de las reacciones no se dispone de datos adecuados para calcular la incidencia. Además, la incidencia de las reacciones adversas asociadas a cefuroxima de sodio puede variar dependiendo de la indicación.

Se han utilizado datos de estudios clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas de muy frecuentes a raras. Las frecuencias asignadas al resto de las reacciones adversas (como las que se producen en $<1/10.000$) se determinaron principalmente utilizando datos post-comercialización y se refieren a la tasa de notificación más que a la frecuencia verdadera.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas de MedDRA, la frecuencia y grado de gravedad. Se ha utilizado la siguiente nomenclatura para la clasificación de la frecuencia: 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 $<1/10.000$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	<i>Frecuente</i>	<i>Poco frecuente</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>

<i>Infecciones e infestaciones</i>			Sobrecrecimiento de <i>Candida</i> , sobrecrecimiento de <i>Clostridium difficile</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Neutropenia, eosinofilia, descenso de la concentración de hemoglobina	Leucopenia, prueba de Coombs positiva	Trombocitopenia, anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Fiebre medicamentosa, nefritis intersticial, anafilaxia y vasculitis cutánea
<i>Trastornos cardíacos</i>			Síndrome de Kounis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Molestias gastrointestinales	Colitis pseudomembranosa
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Aumento transitorio de los niveles de las enzimas hepáticas	Aumento transitorio de bilirrubina	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción cutánea, urticaria y prurito	Eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson, edema angioneurótico Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Elevaciones plasmáticas de creatinina, elevaciones en sangre de nitrógeno ureico y disminución del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.4)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Reacciones en el lugar de la inyección que pueden incluir dolor y tromboflebitis		
<u>Descripción de las reacciones adversas seleccionadas</u> Las cefalosporinas como clase tienden a ser absorbidos en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos y a reaccionar con anticuerpos dirigidos contra el medicamento dando lugar a un resultado positivo de la prueba de Coombs (lo que puede interferir en las pruebas sanguíneas cruzadas) y muy raramente anemia hemolítica. Se ha observado un aumento transitorio de enzimas hepáticas o bilirrubina en suero, siendo normalmente reversible. El dolor en el sitio de inyección intramuscular es más probable se produzca cuando se administran las dosis más altas. Sin embargo, es poco probable que sea una causa de interrupción del tratamiento.			

Población pediátrica

El perfil de seguridad de cefuroxima de sodio en niños es consistente con el perfil de los adultos.

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: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir secuelas neurológicas incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma. Los síntomas de sobredosis pueden ocurrir si no se reduce adecuadamente la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Los niveles séricos de cefuroxima pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, otros antibacterianos beta-lactámicos, cefalosporinas de segunda generación, código ATC: J01DC02.

Mecanismo de acción

Cefuroxima inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana mediante su unión a las proteínas fijadoras de penicilina (Penicillin Binding Proteins, PBPs). Esto da como resultado la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicano), que produce lisis celular bacteriana y muerte.

Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana a cefuroxima puede ser debida a uno o más de los siguientes mecanismos:

- hidrólisis por beta-lactamasas, incluyendo (pero no limitado a) beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE - Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBLs) y enzimas AmpC que pueden ser inducidas o reprimidas de forma estable en algunas especies de bacterias aeróbicas Gram-negativas;
- afinidad reducida de cefuroxima por las proteínas fijadoras de penicilina
- impermeabilidad de la membrana externa, lo que restringe el acceso de la cefuroxima a las proteínas fijadoras de penicilina en bacterias Gram-negativas.
- bombas de flujo bacteriano.

Es de esperar que los organismos que han adquirido resistencia a otras cefalosporinas inyectables sean también resistentes a cefuroxima. Dependiendo del mecanismo de resistencia, los organismos con resistencia adquirida a las penicilinas pueden mostrar menor sensibilidad o resistencia a cefuroxima.

Puntos de corte de cefuroxima de sodio

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI – Minimum Inhibitory Concentration, MIC) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) están descritos a continuación:

Microorganismo	Puntos de corte (mg/L)	
	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ³	Nota ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C y G	Nota ⁴	Nota ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (otro)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Puntos de corte no relacionados con especies específicas ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

- ¹ Los puntos de corte de las cefalosporinas para *Enterobacteriaceae* detectarán todos los mecanismos de resistencia clínicamente significativas (incluyendo BLEE y AmpC mediada por plásmidos). Sin embargo, algunas cepas productoras de beta-lactamasas pueden aparecer como sensibles o de sensibilidad intermedia a las cefalosporinas de 3^a y 4^a generación con estos puntos de corte y se debe informar tal y como aparecen, es decir, la presencia o ausencia de una BLEE no influye en sí misma en la clasificación de la sensibilidad. En muchas áreas, se recomienda, o es obligatorio, la detección y caracterización de BLEE para controlar una infección.
- ² El punto de corte se refiere a una dosis de 1.500 mg × 3 y sólo para *E. coli*, *P. mirabilis* and *Klebsiella spp.*
- ³ La sensibilidad de estafilococos a cefalosporinas deriva de la sensibilidad a meticilina excepto para ceftazidima, cefixima y ceftibuten, que no tienen puntos de corte y no debe utilizarse para infecciones de estafilococos.
- ⁴ La sensibilidad beta-lactámica de los grupos beta-hemolíticos A, B, C y G de streptococo deriva de la sensibilidad a la penicilina.
- ⁵ Los puntos de corte se aplican a una dosis diaria intravenosa de 750 mg × 3 y una dosis alta de al menos 1.500 mg

Sensibilidad Microbiológica

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es aconsejable información local sobre la resistencia, sobre todo cuando se traten infecciones graves. Según sea necesario se debe buscar el asesoramiento de expertos, cuando la prevalencia de resistencia local sea tal que se haga cuestionable la utilidad en, al menos, algunos tipos de infecciones.

Cefuroxima normalmente es activa contra los siguientes microorganismos in vitro.

<u>Especies comunmente susceptibles</u>
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina) ⁵ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Microorganismos para los cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</u>
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupo viridans)
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Citrobacter spp.</i> no incluyendo <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> no incluyendo <i>E. aerogenes</i> y <i>E. cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus spp.</i> no incluyendo <i>P. penneri</i> y <i>P. vulgaris</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
<u>Microorganismos con resistencia intrínseca</u>

<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	\$
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	T o d o s
<u>Anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Clostridium difficile</i>	l
<u>Anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>	o
<u>Otros:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.	s

S. aureus resistentes a la meticilina son resistentes a cefuroxima.

Las actividades *in vitro* de la combinación de cefuroxima de sodio y antibióticos aminoglucósidos han mostrado, al menos, un efecto aditivo, y, en ocasiones, evidencia de un efecto sinérgico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de cefuroxima mediante inyección intramuscular (IM) a voluntarios sanos, las concentraciones séricas del pico principal oscilaban entre 27 y 35 µg/ml para una dosis de 750 mg y entre 33 y 40 µg/ml para una dosis de 1.000 mg y se alcanzaron en los 30-60 minutos posteriores a la administración. Las concentraciones en suero, después de administración intravenosa (IV) para dosis de 750 y 1.500 mg, fueron aproximadamente de 50 y 100 µg/ml respectivamente a los 15 minutos.

AUC y $C_{m\acute{a}x}$ parecen aumentar linealmente con el incremento de la dosis durante una dosis única en el rango de 250 a 1.000 mg, posteriormente a la administración vía IM e IV. No hay evidencia de la acumulación de cefuroxima en el suero de voluntarios sanos, tras repetir la administración intravenosa de dosis de 1.500 mg cada 8 horas.

Distribución

La unión a proteínas se ha establecido como 33 a 50%, dependiendo de la metodología utilizada. El volumen medio de distribución varía entre 9,3 y 15,8 l/1,73 m² tras la administración IM o IV a lo largo del rango de dosis de 250 a 1.000 mg. Pueden alcanzarse concentraciones de cefuroxima excediendo los niveles inhibitorios mínimos para patógenos comunes en las amígdalas, tejidos del seno, mucosa bronquial, hueso, líquido pleural, fluido de las articulaciones, líquido sinovial, líquido intersticial, bilis,

esputo y humor acuoso. Cefuroxima atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges están inflamadas.

Biotransformación

Cefuroxima no se metaboliza.

Eliminación

Cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. La vida media sérica tras una inyección intramuscular o intravenosa es aproximadamente de 70 minutos. Existe una recuperación casi completa (85-90%) de cefuroxima inalterada en orina a las 24 horas de la administración. La mayor parte de la cefuroxima se excreta dentro de las 6 primeras horas. La eliminación renal media varía de 114 a 170 ml/min/1,73 m² tras la administración IM o IV en el rango de dosis de 250 a 1.000 mg.

Poblaciones de pacientes especiales

Género

No se han encontrado diferencias en la farmacocinética de la cefuroxima entre hombres y mujeres tras una única inyección en bolo IV de 1.000 mg de cefuroxima como sal de sodio.

Pacientes de edad avanzada

Tras la administración vía IM o IV, la absorción, distribución y excreción de cefuroxima en pacientes de edad avanzada son similares a los de pacientes más jóvenes con actividad renal equivalente. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más propensos a padecer una disminución en la función renal, la dosis de cefuroxima debe ser elegida con precaución y puede ser útil monitorizar la actividad renal (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se ha demostrado que la vida media de cefuroxima en suero es considerablemente más prolongada en neonatos en función de la edad gestacional. Sin embargo, en lactantes mayores (de más de 3 semanas) y niños, la vida media en suero, entre 60 y 90 minutos, es similar a la observada en adultos.

Insuficiencia renal

Cefuroxima se excreta principalmente por los riñones. Como con otros antibióticos, en pacientes con importante insuficiencia renal (es decir, $Cl_{cr} < 20$ ml/minuto) se recomienda que la dosis de cefuroxima se reduzca para compensar su excreción más lenta (ver sección 4.2). Cefuroxima se elimina de manera efectiva mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

Cefuroxima se elimina principalmente por el riñón. No es previsible que una insuficiencia hepática tenga algún efecto en la farmacocinética de la cefuroxima.

Relación Pharmacokinetic / pharmacodynamic

En las cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante correlacionado con la eficacia *in vivo*, es el porcentaje de los intervalos de dosificación (%T) en el cual la concentración de cefuroxima sin fijarse a proteínas se mantiene por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para especies diana individuales (es decir, %T > CMI).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, basándose en estudios seguridad farmacológica, toxicidad en dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción y el desarrollo. No se han llevado a cabo estudios carcinogénicos, sin embargo, no hay evidencia que sugiera actividad carcinogénica alguna.

La actividad de la gamma glutamil transpeptidasa en la orina de la rata se inhibe por diversas cefalosporinas, sin embargo, el nivel de inhibición es menor con cefuroxima. Esto puede tener importancia en la interferencia en las pruebas clínicas de laboratorio en seres humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Cefuroxime es compatible con la mayoría de los fluidos y soluciones electrolíticas intravenosos habitualmente usados.

El pH del bicarbonato sódico en inyección al 2,74% BP p/v afecta considerablemente al color de las soluciones y, por tanto, no se recomienda esta solución para la dilución de cefuroxima en polvo para solución inyectable. Sin embargo, si es necesario, en los pacientes que reciban bicarbonato sódico inyectable mediante perfusión de cefuroxima en polvo para solución inyectable podrá introducirse en la sonda del equipo de administración.

Cefuroxima en polvo para solución inyectable no debe mezclarse en la jeringa con antibióticos aminoglucósidos.

6.3. Periodo de validez

Vial cerrado:
2 años

Solución reconstituida:

Se recomienda el uso inmediato de la solución reconstituida.

Se ha demostrado la estabilidad química y física:

- durante 5 horas a 25 ° C y 48 horas a 2 - 8 ° C (en nevera) para las soluciones reconstituidas para inyección intramuscular o intravenosa;
- durante 6 horas a 25 ° C y 24 horas a 2 - 8 ° C (en nevera) para las soluciones reconstituidas para perfusión intravenosa.

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ° C, en el embalaje original.

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Zanetin 750 mg polvo para solución inyectable o perfusión EFG

Viales de vidrio transparente tipo I con una capacidad nominal de 15 ml que están sellados con un tapón de caucho de bromobutilo y un sello de aluminio ó una cápsula de aluminio con un sello de plástico tipo 'flip-off'.

Zanetin 1.500 mg polvo para solución inyectable o perfusión EFG

Viales de vidrio transparente tipo I con una capacidad nominal de 15 ml que están sellados con un tapón de caucho de bromobutilo y un sello de aluminio ó una cápsula de aluminio con un sello de plástico tipo 'flip-off'.

Envases de 1, 10, 50 o 100 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución

Volúmenes de adición y concentraciones de la solución, que pueden ser útiles cuando se requieren dosis fraccionadas.

<i>Tamaño del vial</i>	<i>Vías de administración</i>	<i>Estado físico</i>	<i>Cantidad de agua a añadir (ml)</i>	<i>Concentración aproximada de cefuroxima (mg/ml)**</i>
750 mg polvo para solución inyectable o perfusión	intramuscular	suspensión	3 mL	216
	bolo intravenoso	solución	al menos 6 ml	116
	perfusión intravenosa	solución	al menos 6 ml	116
1.500mg g polvo para solución inyectable o perfusión	intramuscular	suspensión	6 mL	216
	bolo intravenoso	solución	al menos 15 ml	94
	Perfusión intravenosa	solución	15 ml*	94

* Solución reconstituida para ser añadida a 50 o 100 ml de fluido compatible para perfusión (ver información en compatibilidades, abajo)

** *El volumen resultante de la solución de cefuroxima en el medio de reconstitución se incrementa por el factor de desplazamiento del fármaco resultante en las concentraciones listadas en mg/ml.*

Compatibilidad:

Cefuroxima de sodio es compatible con los siguientes fluidos para perfusión. Retendrá su potencia hasta 6 horas a 25 ° C y 24 horas a 2 - 8 ° C (en nevera) en:

- Cloruro sódico al 0,18% p/v + Dextrosa 5%;
- Cloruro sódico al 0.9% + Dextrosa 5%;
- Cloruro sódico al 0.45% + Dextrosa 5%;
- Cloruro sódico al 0.225% + Dextrosa 5%;
- Lactato de sodio 1 / 6 M inyectable;
- Cloruro de potasio (10 y 40 mEqL) en cloruro sódico al 0,9%;
- Dextrosa (glucosa);
- Cloruro sódico;
- Solución de Ringer;
- Ringer Lactato.

Cefuroxima de sodio es compatible con soluciones acuosas que contengan hasta un 1% de hidrocloreto de lidocaína.

La solución recién preparada para la administración IV es amarillenta, mientras que la suspensión para la administración de IM es blanquecina.

Durante la conservación de soluciones ya preparadas, se puede producir un aumento de la intensidad del color, pero el cambio de intensidad del color de la solución diluida no afecta la seguridad de la administración ni la eficacia del medicamento.

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

Medochemie Iberia S.A.
Rua Jose Maria Nicolau, nº 6, 7ºB,
São Domingos de Benfica, Lisboa,
1500-662, Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zanetin 750 mg polvo para solución inyectable o perfusión EFG: 84567
Zanetin 1500 mg polvo para solución inyectable o perfusión EFG: 84566

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

Fecha de la primera autorización: 17/10/2019
Fecha de la renovación de la autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023