

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefuroxima Helm 50 mg polvo para solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene cefuroxima sódica equivalente a 50 mg de cefuroxima.

Tras la reconstitución con 5 ml del disolvente (ver sección 6.6), 0,1 ml de solución contienen 1 mg de cefuroxima.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo blanco a casi blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis antibiótica de la endoftalmitis postoperatoria tras la cirugía de catarata (ver sección 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos, incluyendo las guías sobre la profilaxis antibiótica en la cirugía ocular.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Uso intracameral. Un vial para un solo uso.

##### Posología

Adultos:

La dosis recomendada es de 0,1 ml de solución reconstituída (ver sección 6.6), es decir, 1 mg de cefuroxima.

**NO INYECTAR MÁS DE LA DOSIS RECOMENDADA** (ver sección 4.9).

##### *Población pediátrica*

En la población pediátrica, no se ha establecido ni la dosis óptima, ni la seguridad de Cefuroxima Helm.

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis.

##### *Pacientes con insuficiencia renal y hepática*

Teniendo en cuenta la baja dosis y la despreciable la exposición sistémica esperada de cefuroxima utilizando Cefuroxima Helm, no es necesario el ajuste de la dosis.

### Forma de administración

Tras la reconstitución, Cefuroxima Helm debe administrarse mediante inyección intraocular en la cámara anterior del ojo (uso intracameral) por un cirujano oftalmológico, en las condiciones asépticas recomendadas de la cirugía de catarata. Para reconstituir Cefuroxima Helm (ver sección 6.6), solo debe utilizarse una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

Tras la reconstitución, Cefuroxima Helm debe ser inspeccionado visualmente para comprobar la ausencia de partículas y coloración previamente a su administración.

Al final de la cirugía de catarata, inyectar lentamente 0,1 ml de la solución reconstituida en la cámara anterior del ojo.

Cada vial debe utilizarse solamente para el tratamiento de un ojo.

Un vial contiene más de 1 mg, la dosis recomendada (equivalente a 0,1 ml). El volumen reconstituido extraíble (5 ml) no es para utilizar por completo.

Inyectar el contenido completo del vial supondrá una sobredosis.

Debe desecharse cualquier producto no usado tras la inyección.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cefuroxima o a los antibióticos de grupo de las cefalosporinas.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El tratamiento con Cefuroxima Helm 50 mg Polvo para solución inyectable es solamente para uso intracameral.

Se debe tener un especial cuidado con los pacientes que hayan experimentado una reacción alérgica a las penicilinas o a cualquier otro antibiótico betalactámico, dado que pueden ocurrir reacciones cruzadas. La tasa de reacciones cruzadas entre las penicilinas y cefuroxima es baja, pues la cadena lateral es diferente a la de la penicilina que provoca la reacción alérgica inicial. Un estudio confirmó que incluso cuando existen antecedentes más manifiestos de alergia a la penicilina, puede ser aún aceptable administrar cefuroxima por vía intracameral, pues la probabilidad de que se produzca una reacción cruzada sigue siendo muy pequeña.

Se deberá considerar un antibiótico profiláctico alternativo en los pacientes que tengan riesgo de infecciones con cepas resistentes, p.ej. aquellos con una infección anterior conocida o colonización por MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina).

Dada la ausencia de datos para grupos especiales de pacientes (pacientes con grave riesgo de infección, pacientes con cataratas complicadas, pacientes sometidos a operaciones combinadas con cirugía de catarata, pacientes con grave enfermedad de la tiroides, pacientes con menos de 2000 células endoteliales corneales), solamente deberá utilizarse Cefuroxima Helm 50 mg Polvo para solución inyectable tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio.

El uso de cefuroxima no se debe tener como un acción única, dado que otras medidas como el tratamiento antiséptico profiláctico, son también importantes.

No ha sido reportada toxicidad en el endotelio corneal a la concentración recomendada de cefuroxima, sin embargo, el riesgo no puede excluirse y en la vigilancia postquirúrgica, los médicos deben tener en cuenta este riesgo potencial.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Es improbable una interacción sistémica, debido a que es poco probable la exposición sistémica prevista.

En la bibliografía no se ha informado de incompatibilidades con los productos más comúnmente utilizados en la cirugía de catarata.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los datos sobre el uso de la cefuroxima en las mujeres embarazadas son limitados. Los estudios con animales no han mostrado ningún efecto perjudicial sobre el desarrollo embrionario y fetal. Cefuroxima alcanza al embrión/feto a través de la placenta. No se esperan efectos durante el embarazo, dado que es despreciable la exposición sistémica a la cefuroxima utilizando Cefuroxima Helm. Puede utilizarse Cefuroxima Helm durante el embarazo.

##### Lactancia

Es de esperar que la cefuroxima se elimine en la leche humana en muy pequeñas cantidades. No se esperan reacciones adversas tras el uso de Cefuroxima Helm a las dosis terapéuticas. Puede utilizarse Cefuroxima durante la lactancia.

##### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de cefuroxima sódica en la fertilidad de los humanos. Los estudios reproductivos en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

#### **4.8 Reacciones adversas**

No hay informes publicados de reacciones adversas cuando cefuroxima se administra como inyección intraocular, excepto la siguiente:

##### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raros (<1/10.000): reacción anafiláctica.

##### **Trastornos oculares**

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): edema macular con desprendimiento seroso de retina, síndrome del segmento anterior, infarto hemorrágico de retina y reacción anafiláctica.

En un paciente, se notificó un desprendimiento seroso del pigmento retiniano y del epitelio sensorial durante el periodo posoperatorio inicial después de la cirugía de cataratas, que pudo tener su causa en una reacción tóxica a cefuroxima intracameral.

##### 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](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9 Sobredosis**

Los casos notificados de sobredosis son aquellos descritos en la literatura después de una dilución incorrecta y un uso no autorizado de la cefuroxima destinada al uso sistémico.

Por error, se administró intracameramente una alta dosis de cefuroxima (3 veces la dosis recomendada) a 6 pacientes tras una dilución incorrecta debida a un protocolo interno de dilución de cefuroxima. Estas inyecciones no causaron ninguna reacción adversa detectable en ningún paciente incluso ni en los tejidos oculares.

Debido a un error de dilución, se obtuvieron datos de toxicidad tras una inyección intracameral durante una cirugía de catarata de 40 a 50 veces la dosis recomendada de cefuroxima en 6 pacientes. La agudeza visual media fue 20/200. Se observó una grave inflamación del segmento anterior y la tomografía de coherencia óptica de la retina mostró un edema macular extenso. A las seis semanas después de la cirugía, la agudeza visual media alcanzó 20/25. El perfil de la tomografía de coherencia óptica macular volvió a la normalidad. Sin embargo, se observó en todos los pacientes una disminución del 30% del electroretinograma escotópico.

La administración de cefuroxima diluida incorrectamente (10-100 mg por ojo) a 16 pacientes provocó una toxicidad ocular incluyendo edema corneal que se resolvió en semanas, aumento transitorio de la presión intraocular, pérdida de células endoteliales y cambios en la electroretinografía. Algunos de estos pacientes tuvieron pérdida de visión permanente y grave.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: órganos sensoriales - oftalmológicos - anti infecciosos - antibióticos  
Código ATC: S01AA27

##### Mecanismo de acción

Cefuroxima inhibe la síntesis de la pared celular de la bacteria tras la unión a las proteínas de unión a la penicilina. Esto da lugar a la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglucano), lo cual origina la lisis de la célula bacteriana y la muerte de ésta.

##### Efectos farmacodinámicos

Para las cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante relacionado con la eficacia *in vivo* es el porcentaje del intervalo de dosificación (%T), en el que la concentración libre permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cefuroxima para una especie diana determinada (es decir, %T >CMI).

Tras la inyección intracameral de 1 mg de cefuroxima, los niveles de cefuroxima en el humor acuoso estuvieron por encima de la CMI para varias especies concretas hasta 4 o 5 horas después de la cirugía.

La actividad antibacteriana de cefuroxima abarca un amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y una actividad limitada frente a microorganismos gramnegativos.

##### Mecanismo de resistencia

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

- Hidrólisis por beta-lactamasas. Cefuroxima puede ser hidrolizada eficazmente por algunas de las beta-lactamasas de amplio espectro (BLEAs) y por el enzima cromosómicamente codificado (AmpC) inducido o deprimido en determinadas especies bacterianas aerobias gramnegativas.
- Reducción de la afinidad a proteínas de unión a la penicilina.
- Impermeabilidad de la membrana exterior, que restringe el acceso de cefuroxima a las proteínas de unión a penicilina en bacterias gramnegativas.
- Bombas de expulsión del fármaco.

Los estafilococos resistentes a la meticilina (MRS) son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos disponibles en la actualidad, incluyendo cefuroxima.

Los *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina poseen resistencia cruzada a cefalosporinas como la cefuroxima por alteración de las proteínas de unión a penicilina.

A pesar de la aparente sensibilidad *in vitro*, las cepas de *H. influenzae* resistentes a ampicilina beta-lactamasa negativas (BLNAR), deben considerarse resistentes a cefuroxima.

#### Puntos de corte

La lista de microorganismos que se presentan a continuación se ha seleccionado en razón de la indicación (ver sección 4.1).

Cefuroxima Helm solamente debe utilizarse para aplicación intracameral, no debiéndose utilizar para infecciones sistémicas (ver sección 5.2); los puntos de corte críticos no son relevantes para esta vía de administración. Los valores de corte epidemiológicos (ECOFF), distinguiendo entre cepas naturales y aisladas con rasgos de resistencia adquirida, son los siguientes:

	ECOFF (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,125
<i>E. coli</i>	≤8
<i>Proteus mirabilis</i>	≤4
<i>H. influenzae</i>	≤2

La sensibilidad de los estafilococos a la cefuroxima se deduce de la sensibilidad a la meticilina.

La sensibilidad de los grupos A, B, C y G de estreptococos puede deducirse de su sensibilidad a la bencilpenicilina.

El uso continuado de cefuroxima intracameral puede aumentar la prevalencia de cepas resistentes, sobre todo *Enterococci spp.* Cefuroxima no cubre *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina ni *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina. Dos estudios de 2019 demostraron que, aunque el uso de cefuroxima intracameral era un importante factor protector frente a la endoftalmitis posoperatoria, en los últimos años, se ha producido un cambio en los patógenos, que han pasado de microorganismos sensibles a cefuroxima a resistentes a cefuroxima (Friling *et al.*, 2019; García-Sáenz *et al.*, 2019 (37º Congreso de la ESCR)).

#### *Información obtenida en los ensayos clínicos*

Se llevó a cabo un estudio con 16.603 pacientes sobre la cirugía de catarata, multicéntrico, parcialmente enmascarado, aleatorizado y prospectivo. Se detectaron veintinueve pacientes (24 en el grupo «sin cefuroxima» y 5 en el grupo «cefuroxima intracameral») con endoftalmitis, de los cuales 20 (17 en el grupo «sin cefuroxima» y 3 en el grupo «cefuroxima intracameral») se clasificaron como que tenían una endoftalmitis infecciosa comprobada. Entre estas 20 endoftalmitis probadas: 10 pacientes eran del grupo «colirio placebo y sin cefuroxima», 7 pacientes en el grupo «levofloxacino colirio y sin cefuroxima», 2 pacientes en grupo de «colirio placebo y cefuroxima intracameral» y 1 paciente en el grupo «levofloxacino colirio y cefuroxima intracameral». La administración de un régimen profiláctico de

cefuroxima intracameral a una dosis de 1 mg en 0,1 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, se asoció con una disminución de 4,92 veces del riesgo de endoftalmitis posoperatoria total.

Dos estudios prospectivos (Wedje 2005 y Lundström 2007) y 5 estudios retrospectivos fueron soporte del estudio pivotal ESCRS que corroboran adicionalmente la eficacia de la cefuroxima intracameral en las endoftalmitis posoperatorias.

Un estudio retrospectivo que incluyó a 16 pacientes que se habían sometido a una intervención de cataratas entre 2004 y 2012 mostró una disminución de cuatro veces de la tasa de endoftalmitis posoperatoria con el uso de cefuroxima intracameral (Myneni *et al.*, 2013). En otro estudio, se analizaron la incidencia, el origen y los resultados de endoftalmitis durante un periodo de 20 años comprendido entre 1999 y 2018 (Malmin *et al.*, 2020). El estudio constató que el uso de cefuroxima intracameral producía una disminución de más de seis veces en los casos de endoftalmitis posoperatoria. Un estudio de cohortes a largo plazo realizado en Francia informó de 6.371.242 intervenciones de cataratas efectuadas en 3.983.525 pacientes que se habían sometido a una cirugía de cataratas por facoemulsificación entre 2005 y 2014 (Creuzot-Garcher *et al.*, 2016). Durante este periodo de 10 años, la incidencia de endoftalmitis posoperatoria aguda disminuyó del 0,145 % al 0,053 % gracias a la inyección intracameral de cefuroxima.

La prevención de endoftalmitis aguda mediante la irrigación intraoperatoria de cefuroxima después de la cirugía con facoemulsificación se analizó en un estudio de cohortes retrospectivo, comparativo e intervencionista que incluyó a pacientes que se habían sometido a una facoemulsificación entre 2012 y 2019 (Ma *et al.*, 2020). Este estudio no observó ningún acontecimiento adverso relacionado con la irrigación de cefuroxima. Se constató que la irrigación de cefuroxima intraoperatoria reducía siete veces la tasa de endoftalmitis posoperatoria después de una facoemulsificación.

Una revisión sistemática Cochrane de 2017 constató indicios de certeza moderada que apuntan a que el uso de colirios antibióticos además de la inyección de antibiótico reduce probablemente el riesgo de endoftalmitis en comparación con el uso de inyecciones o colirios solamente y recomienda a los médicos que se basen en las pruebas actuales para tomar decisiones fundadas en lo que se refiere a las opciones de profilaxis (Gower *et al.*, 2017). Sin embargo, una revisión sistemática de 2018 indica que los antibióticos intracamerales solos pueden ser tan eficaces como los antibióticos intracamerales más antibióticos tópicos (Bowen *et al.*, 2018).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se ha estudiado la exposición sistémica tras la inyección intracameral, pero se espera que ésta sea despreciable.

Tras la inyección intracameral a la dosis recomendada de 0,1 ml de una solución de 10 mg/ml de cefuroxima en pacientes con cataratas, el nivel intracameral medio de cefuroxima fue de  $2614 \pm 209$  mg/l (10 pacientes) 30 segundos y  $1027 \pm 43$  mg/l (9 pacientes) 60 minutos después de la administración del fármaco.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos observados en los estudios preclínicos, lo fueron solamente a exposiciones consideradas suficientemente en exceso a la exposición humana máxima, con poca relevancia para el uso clínico.

La inyección intravítrea de 1 mg de cefuroxima en conejos albinos, dio lugar a niveles de 19-35 mg/l y 600-780 mg/l a los 30 minutos posteriores a la inyección en el humor acuoso y vítreo respectivamente. A las 6 horas los niveles disminuyeron a 1,9-7,3 y 190-260 mg/l respectivamente en estos dos experimentos. No hubo aumento en la presión intraocular durante los 3 primeros días. La histopatología no mostró cambios degenerativos en comparación con el suero fisiológico.

ERG: las ondas a-, b- y c- disminuyeron hasta los 14 días tanto en los ojos control como en los inyectados con antibiótico.

Se obtuvo la recuperación pudiendo ser más lenta que en el caso de los controles. Hasta los 55 días posteriores a la administración intravítrea, el ERG no mostró cambios definitivos sugerentes de toxicidad en la retina.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Periodo de validez

2 años.

El producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de 10 ml con un tapón de caucho de bromobutilo y precintado con una cápsula flip-off.

Caja de 1 vial de 50 mg, 10 viales de 50 mg o 20 viales de 50 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Para preparar el producto para su administración intracameral, es necesario utilizar una **aguja estéril (18G × 1½", 1,2 mm × 40 mm) con un filtro de 5 micras (membrana de copolímero acrílico)**.

La aguja con filtro y cualquier otro equipo necesario para la preparación de Cefuroxima Helm **NO** están incluidos en el envase.

Para obtener más información sobre los productos sanitarios y el disolvente que se necesitan, ver la sección 6.6.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cefuroxima Helm 50 mg Polvo para solución inyectable debe administrarse mediante inyección intracameral, por parte de un cirujano oftalmólogo en las condiciones asépticas recomendadas de la cirugía de catarata.

EL VIAL ES PARA UN SOLO USO.

Cada vial debe utilizarse para el tratamiento de un único ojo. Pegar la etiqueta desprendible del vial en la documentación del paciente, si procede.

Debe inspeccionarse visualmente la solución reconstituida, utilizándose solamente si es una solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta y sin partículas visibles. Se debe desechar el medicamento si hay partículas visibles en la solución.

Para preparar el producto para la administración intracameral, seguir las siguientes instrucciones:

1. Se debe revisar la integridad de la cápsula flip-off antes de retirarla.
2. Antes de introducir una aguja estéril, debe desinfectarse la parte exterior del tapón de goma del vial.
3. Presionar la aguja verticalmente en el centro del tapón del vial, manteniendo el vial en posición vertical. Después, inyectar en el vial 5 ml de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) utilizando una técnica aséptica.
4. Agitar suavemente hasta que la solución esté libre de partículas visibles y con un ligero color amarillo.
5. Acoplar una aguja estéril (18G x 1 ½, 1,2 mm x 40 mm) con un filtro de 5 micras (membrana de copolímero acrílico) a una jeringa estéril de 1 ml. Introducir la aguja de esta jeringa estéril verticalmente en el centro del tapón del vial, manteniendo el vial en posición vertical.
6. Asépticamente, aspirar por lo menos 0,1 ml de la solución. La solución reconstituida remanente del vial (4,9 ml) debe ser desechada.
7. Desacoplar la aguja con el filtro de 5 micras de la jeringa y conectar ésta con una cánula de cámara anterior adecuada.
8. Extraer cuidadosamente el aire, y el exceso de medicamento, de la jeringa y ajustar la dosis a la marca de 0,1 ml que figura ella. La jeringa está preparada para la inyección.

**Después de su uso, desechar la solución reconstituida sobrante. No guardar para un posterior uso.**

**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**

Helm AG  
Nordkanalstrasse 28  
20097 Hamburg  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Mayo 2021

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2020