

FICHAS TÉCNICAS

CEFUROXIMA NORMON 250 mg Comprimidos recubiertos con película EFG

CEFUROXIMA NORMON 500 mg Comprimidos recubiertos con película EFG.

CEFUROXIMA NORMON 250 mg Inyectable EFG

CEFUROXIMA NORMON 750 mg Inyectable EFG

CEFUROXIMA NORMON 1500 mg Inyectable EFG.

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefuroxima NORMON 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cefuroxima NORMON 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de cefuroxima (axetilo).

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de cefuroxima (axetilo).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

250 mg, 500 mg comprimidos recubiertos con película

Cefuroxima NORMON 250 mg: comprimidos de color blanco o casi blanco, alargados, biconvexos y ranurados. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Cefuroxima NORMON 500 mg: comprimidos de color blanco o casi blanco, alargados y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefuroxima NORMON está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños a partir de los 3 meses de edad (ver secciones 4.4 y 5.1).

- Amigdalitis estreptocócica aguda y faringitis.
- Sinusitis bacteriana aguda.
- Otitis media aguda.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica.
- Cistitis.
- Pielonefritis.
- Infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas.
- Tratamiento de las primeras fases de la enfermedad de Lyme.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La duración normal del tratamiento es de 7 días (puede variar de 5 a 10 días).

Indicación	Posología
------------	-----------

Amigdalitis aguda y faringitis, sinusitis bacteriana aguda	250 mg dos veces al día
Otitis media aguda	500 mg dos veces al día
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	500 mg dos veces al día
Cistitis	250 mg dos veces al día
Pielonefritis	250 mg dos veces al día
Infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas	250 mg dos veces al día
Enfermedad de Lyme	500 mg dos veces al día durante 14 días (rango de 10 a 21 días)

Tabla 2. Niños (< 40 kg)

Indicación	Posología
Amigdalitis aguda y faringitis, sinusitis bacteriana aguda	10 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 125 mg dos veces al día
Niños de dos años de edad o mayores con otitis media o, cuando sea apropiado, en caso de infecciones más graves	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día
Cistitis	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día
Pielonefritis	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día durante 10 a 14 días
Infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día
Enfermedad de Lyme	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día durante 14 días (10 a 21 días)

No hay experiencia del uso de cefuroxima en niños menores de 3 meses.

Los comprimidos de cefuroxima axetilo y los gránulos de cefuroxima axetilo para suspensión oral no son bioequivalentes y no son sustituibles miligramo-por-miligramo (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de la cefuroxima axetilo en pacientes con insuficiencia renal no han sido establecidas. La cefuroxima se excreta principalmente por vía renal. En pacientes con acusada insuficiencia renal se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su lenta excreción. La cefuroxima se elimina de manera efectiva mediante diálisis.

Tabla 3. Dosis recomendadas para cefuroxima en casos de insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (hrs)	Dosis recomendada
≥30 ml/min/1,73 m ²	1,4–2,4	No es necesario un ajuste de dosis (dosis estándar de 125 mg a 500 mg administrada dos veces al día)
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	Dosis individual estándar administrada cada 24 horas
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	Dosis individual estándar administrada cada 48 horas
Pacientes en hemodiálisis	2–4	Se debe administrar una dosis extra individual estándar al final de cada diálisis.

Insuficiencia hepática

No se disponen de datos en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que la cefuroxima se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la disfunción hepática tenga repercusión alguna sobre la farmacocinética de la cefuroxima.

Forma de administración

Vía oral

Cefuroxima NORMON comprimidos se deben tomar después de las comidas para su absorción óptima.

No se deben triturar los comprimidos de Cefuroxima NORMON, por lo tanto esta forma farmacéutica no es apta para el tratamiento de pacientes que no pueden tragar comprimidos. En los niños se puede utilizar una suspensión oral de cefuroxima axetilo. Además los comprimidos de Cefuroxima NORMON 250 mg se puede dividir en dosis iguales.

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

Se debe tener precaución especial en pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas a las penicilinas u otros antibióticos beta-lactámicos, porque existe un riesgo de sensibilidad cruzada. Como con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con cefuroxima debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas.

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

Reacción de Jarisch-Herxheimer

Se ha observado la reacción de Jarisch-Herxheimer posteriormente al uso de cefuroxima axetilo para el tratamiento de la enfermedad de Lyme. Ésta tiene lugar debido a la actividad bactericida de la cefuroxima axetilo en el organismo causante de la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes de que esto es una consecuencia frecuente y generalmente autolimitante cuando se trata la enfermedad de Lyme con antibióticos (ver sección 4.8).

Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles

Como con otros antibióticos, el uso de cefuroxima axetilo puede dar lugar a una sobreinfección producida por *Candida*. El uso prolongado también puede originar una sobreinfección producida 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. Debe considerarse 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 (ver sección 4.8).

Interferencia con pruebas diagnósticas

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

Puede obtenerse un falso negativo en la prueba del ferricianuro, por lo que se recomienda que se utilice el método de la glucosa-oxidasa o el de la hexoquinasa para determinar los niveles de la glucosa plasmática o sanguínea en pacientes tratados con cefuroxima axetilo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que reducen la acidez gástrica pueden provocar una disminución de la biodisponibilidad de la cefuroxima axetilo en comparación con el estado "en ayunas" y tienden a anular el efecto de potenciación de la absorción después de las comidas.

Cefuroxima axetilo 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 aumenta significativamente la concentración máxima, área bajo la curva de concentración sérica frente al tiempo y la vida media de eliminación de la cefuroxima.

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. Los estudios en animales no han mostrado efectos perjudiciales en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal. Cefuroxima NORMON sólo debe administrarse durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.

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. La lactancia materna podría tener que interrumpirse debido a estos efectos. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización. Cefuroxima sólo se debe utilizar durante la lactancia después de una evaluación beneficio/riesgo efectuada por el médico a cargo.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de la cefuroxima axetilo sobre la fertilidad en humanos. Estudios reproductivos en animales no han mostrado ningún efecto sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, debido a que este medicamento puede causar mareos, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o manejar maquinaria

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son el sobrecrecimiento de *Candida*, eosinofilia, dolor de cabeza, mareos, alteraciones gastrointestinales y el incremento transitorio de las enzimas hepáticas.

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 (por ejemplo estudios placebo controlados) para calcular la incidencia. Además, la incidencia de las reacciones adversas asociadas a cefuroxima axetilo puede variar dependiendo de la indicación.

Se han utilizado datos de extensos estudios clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas de muy frecuentes a raras. Las frecuencias asignadas al resto de reacciones adversas (es decir, aquellas que ocurren a $<1/10.000$) se determinaron principalmente utilizando datos postcomercialización y se refieren a una tasa de notificación más que a una frecuencia real. Los datos del ensayo controlado con placebo, no estaban disponibles. Cuando las incidencias se han calculado mediante datos de ensayos clínicos, éstas se basaron en datos relacionados con el medicamento (evaluadas por un investigador). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órganos y sistemas de MedDRA, la frecuencia y grado de severidad. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de 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).

Clasificación por órgano y sistema	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	sobrecrecimiento de <i>Candida</i>		sobrecrecimiento de <i>Clostridium difficile</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	eosinofilia	positivo en la prueba de Coomb trombocitopenia, leucopenia (a veces intensa)	anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			fiebre medicamentosa, enfermedad del suero, anafilaxia, reacción de Jarisch-Herxheimer
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza, mareos		
Trastornos gastrointestinales	diarrea nauseas, dolor abdominal	vómitos	colitis pseudomembranosa
Trastornos hepatobiliares	aumento transitorio de los niveles de las enzimas hepáticas		ictericia (predominantemente colestática), hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	urticaria, prurito, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-

			Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (necrólisis exantemática) (<i>ver Trastornos del sistema inmunológico</i>), edema angioneurótico
<p><i>Descripción de las reacciones adversas seleccionadas</i></p> <p>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 fármaco dando lugar a un resultado positivo la prueba de Coomb (lo que puede interferir en las pruebas sanguíneas cruzadas) y muy raramente anemia hemolítica.</p> <p>Se ha observado un aumento transitorio de enzimas hepáticas en suero, siendo normalmente reversible.</p>			

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

Población pediátrica

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

4.9. Sobredosis

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

Los niveles séricos de cefuroxima pueden reducirse por hemodiálisis y diálisis peritoneal

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, cefalosporinas de segunda generación, código ATC: J01 DC02.

Mecanismo de acción

Cefuroxima axetilo sufre hidrólisis mediante las enzimas esterasas para transformarse en el antibiótico activo, cefuroxima.

La cefuroxima inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana después de la unión a las proteínas fijadoras de penicilina (Penicillin Binding Proteins, PBPs). Esto tiene como resultado la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicano) lo que produce la lisis celular bacteriana y muerte.

Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana a las cefuroximas 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 Gramnegativas;
- 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 organismos Gram-negativos.
- 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 la cefuroxima axetilo

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)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,2}	≤8	>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>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>1
Puntos de corte no relacionados con especies específicas ¹	IE ⁵	IE ⁵

¹ Los puntos de corte de las cefalosporinas para *Enterobacteriaceae* detectaran todos los mecanismos de resistencia clínicamente significativas (incluyendo AmpC mediada BLEE y 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 mismo 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 Sólo ITU no complicados (cistitis) (ver sección 4.1).

³ La sensibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se deduce de la sensibilidad a la meticilina excepto para ceftazidima, cefixima y ceftibuteno, las cuales no poseen puntos de corte y no deben ser usados para las infecciones por estafilococos.

⁴ La sensibilidad beta-lactámica de los grupos beta-hemolíticos A, B, C y G de streptococo se deduce de la sensibilidad a la penicilina.

⁵ Evidencias insuficientes de que la especie en cuestión sea una buena diana para el tratamiento con este medicamento. Se puede informar de una CMI con un comentario, pero sin una categorización de S o R

S=sensible, R=resistente

Sensibilidad Microbiológica

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, es aconsejable la información local sobre resistencias, 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 haga cuestionable la utilidad de cefuroxima axetilo en, al menos, algunos tipos de infecciones.

Cefuroxima normalmente es activo contra los siguientes microorganismos *in vitro*.

Especies normalmente sensibles
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)* <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Espiroquetas:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Microorganismos para los cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (otros distintos a <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp.
<u>Anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Microorganismos con resistencia intrínseca
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Otros:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

* Todos los *S. aureus* resistentes a la meticilina son resistentes a cefuroxima.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, cefuroxima axetilo se absorbe en el tracto gastrointestinal y se hidroliza rápidamente en la mucosa intestinal y en la sangre para liberar cefuroxima a la circulación. La absorción óptima se produce cuando se administra poco después de las comidas.

Tras la administración de cefuroxima axetilo en comprimidos, los niveles séricos máximos (2,9 µg/ml para una dosis de 125 mg, 4,4 µg/ml para una dosis de 250 mg, 7,7 µg/ml para una dosis de 500 mg y 13,6 µg/ml para una dosis de 1.000 mg) aparecen aproximadamente a las 2,4 horas de la administración cuando se toma con alimentos. La absorción de cefuroxima en suspensión está disminuída con respecto a los comprimidos, alcanzándose niveles séricos máximos más tardíos y bajos, siendo la biodisponibilidad sistémica menor (4-17% menos). Cefuroxima axetilo suspensión oral no fue bioequivalente a los comprimidos de cefuroxima axetilo cuando se probó en adultos sanos y por lo tanto, no son sustituibles miligramo-por-miligramo (ver sección 4.2). La farmacocinética de la cefuroxima es lineal en el intervalo de dosificación oral de 125 a 1.000 mg. No se produjo acumulación de cefuroxima después de dosis orales repetidas de 250 a 500 mg.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de cefuroxima es de 33 a 50% dependiendo de la metodología utilizada. Tras una dosis única de 500 mg de cefuroxima axetilo en comprimidos a 12 voluntarios sanos, el volumen de distribución aparente fue de 50 l (CV%=28%). Las concentraciones de cefuroxima por encima de los niveles de la concentración mínima inhibitoria para patógenos comunes pueden ser alcanzados en las amígdalas, tejidos del seno, mucosa bronquial, huesos, líquido pleural, líquido de las articulaciones, líquido sinovial, líquido intersticial, la bilis, el esputo y el humor acuoso. Cefuroxima atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges están inflamadas.

Biotransformación

La cefuroxima no se metaboliza.

Eliminación

La vida media plasmática está comprendida entre 1 y 1,5 horas. Cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. El aclaramiento renal se lleva a cabo en un rango de 125 a 148 ml/min/1,73 m².

Poblaciones especiales de pacientes

Género

No se han encontrado diferencias en la farmacocinética de la cefuroxima entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

No son necesarias precauciones especiales en pacientes de edad avanzada con función renal normal en dosis habituales de hasta un máximo de 1 g al día. Los pacientes en edad avanzada son más propensos a padecer una disminución en la función renal, por lo tanto, la dosis debe ser ajustada de acuerdo con la función renal en los ancianos (ver sección 4.2).

Población pediátrica

En los lactantes mayores (edad > 3 meses) y en los niños, la farmacocinética de la cefuroxima es similar a la observada en adultos.

No hay datos de ensayos clínicos disponibles sobre el uso de cefuroxima axetilo en niños menores de 3 meses.

Insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de la cefuroxima axetilo en pacientes con insuficiencia renal no han sido establecidas. La cefuroxima se excreta principalmente por vía renal. Por lo tanto, al igual que con todos los antibióticos, en pacientes con acusada insuficiencia renal (es decir, $Cl_{cr} < 30$ ml/minuto) se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su lenta excreción (ver sección 4.2). La cefuroxima se elimina de manera efectiva mediante diálisis.

Insuficiencia hepática

No se disponen de datos en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que la cefuroxima se elimina principalmente por vía renal, no se espera que una disfunción hepática tenga repercusión alguna sobre la farmacocinética de la cefuroxima.

Relación PK/PD

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

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 es inhibida 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

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato de sodio
Sílice coloidal
Aceite vegetal hidrogenado
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefuroxima NORMON comprimidos recubiertos con película: Blister de aluminio/aluminio-poliamida-PVC
Cada envase de 250 mg y 500 mg contiene 10, 15 ó 20 comprimidos ó 500 comprimidos (envase clínico).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cefuroxima NORMON 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Nº registro 68114

Cefuroxima NORMON 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Nº registro 68115

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2006
Fecha de la última renovación: Julio 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2014

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefuroxima NORMON 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG
Cefuroxima NORMON 750 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG
Cefuroxima NORMON 1.500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial de 250 mg. Cada vial contiene 271 mg de cefuroxima sódica equivalentes a 250 mg de cefuroxima.
Cada ampolla contiene: Agua para preparaciones inyectables: 2 ml.

Vial de 750 mg. Cada vial contiene 813 mg de cefuroxima sódica equivalentes a 750 mg de cefuroxima.
Cada ampolla contiene: Agua para preparaciones inyectables: 6 ml.

Vial de 1.500 mg. Cada vial contiene 1626 mg de cefuroxima sódica equivalentes a 1.500 mg de cefuroxima.

Excipientes con efecto conocido

También contiene sodio

<u>Dosis de Cefuroxima</u>	<u>Cantidad de sodio por vial</u>
250 mg	14 mg
750 mg	42 mg
1.500 mg	84 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

250 mg:

Polvo y disolvente para solución inyectable

750 mg:

Polvo y disolvente para solución inyectable

1.500 mg:

Polvo para solución inyectable y para perfusión

Polvo de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefuroxima está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones 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 antibiótica en cirugía gastrointestinal (incluyendo esofágica), ortopédica, cardiovascular y 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 junto a otros agentes antibacterianos adecuados.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tabla 1. 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 la inducción de la anestesia seguida por 750 mg (intramuscular) cada 8 horas durante las siguientes 24 horas

Tabla 2. Niños <40 kg

	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 ó 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 ó 3 dosis divididas (ver sección 5.2)
Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis		
Infecciones de tejidos blandos; celulitis, erisipela y heridas infectadas		
Infecciones intra-abdominales		

Insuficiencia renal

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

Tabla 3. 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 sódica 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 vía renal. En pacientes con insuficiencia hepática, no se espera que esto afecte a la farmacocinética de cefuroxima.

Forma de administración

Cefuroxima se debe administrar por inyección intravenosa durante un periodo 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. Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

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

Pacientes con hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas.

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. 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.

Tratamiento concomitante con diuréticos potentes o aminoglucósidos

Las cefalosporinas 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 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).

Uso intracameral y trastornos oculares

Cefuroxima NORMON no está formulado para uso intracameral. Se han notificado casos individuales y grupales de reacciones oculares graves después del uso intracameral, en viales de cefuroxima sódica autorizados para la administración intravenosa/intramuscular para los que el uso intracameral no estaba aprobado. Estas reacciones incluyeron edema macular, edema retiniano, desprendimiento de retina, toxicidad retiniana, alteraciones visuales, agudeza visual reducida, visión borrosa, opacidad corneal y edema corneal.

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 sódica.

Información importante sobre excipientes

Cefuroxima NORMON contiene sodio.

Cefuroxima NORMON 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable:

Un vial de 250 mg contiene 14 mg (0,60 mmol) de sodio, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Dos viales de 250 mg contienen 28 mg (1,12 mmol) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Cefuroxima NORMON 750 mg polvo y disolvente para solución inyectable:

Un vial contiene 42 mg (1,82 mmol) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Cefuroxima NORMON 1.500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión:

Un vial contiene 84 mg (3,65 mmol) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

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: ver sección 4.4.

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede dar lugar a un aumento del INR (International Normalized Ratio).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de cefuroxima en mujeres embarazadas. No se ha observado ninguna toxicidad para la reproducción en estudios en animales (ver sección 5.3). Este medicamento 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 sódica 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 cefuroximasobre 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, aunque no hay evidencia de daño hepático y reacción en el lugar 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 sódica 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).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<u>Infecciones e infestaciones</u>			sobrecrecimiento de <i>Candida</i> , sobrecrecimiento de <i>Clostridium difficile</i>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	neutropenia, eosinofilia, descenso de la concentración de hemoglobina	leucopenia, prueba de Coombs positiva	trombocitopenia, anemia hemolítica
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>			fiebre medicamentosa, nefritis intersticial, anafilaxia y vasculitis cutánea
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		molestias gastrointestinales	colitis pseudomembranosa
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	aumento transitorio de los niveles de las enzimas hepáticas	aumento transitorio de bilirrubina	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		erupción cutánea, urticaria y prurito	eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson, edema angioneurótico
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			elevaciones plasmáticas de creatinina, elevaciones en sangre de nitrógeno ureico y

			disminución del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.4)
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	reacciones en el lugar de la inyección que pueden incluir dolor y tromboflebitis		
<p><i>Descripción de las reacciones adversas seleccionadas</i></p> <p>Las cefalosporinas como clase tienden a ser absorbidas 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.</p> <p>Se ha observado un aumento transitorio de enzimas hepáticas o bilirrubina en suero, siendo normalmente reversible.</p> <p>El dolor en el sitio de inyección intramuscular es más probable que se produzca cuando se administran las dosis más altas. Sin embargo, es poco probable que sea una causa de interrupción del tratamiento.</p>			

Población pediátrica

El perfil de seguridad de cefuroxima sódica 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: 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, 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 (BLEEs - 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 cefuroxima a las proteínas fijadoras de penicilina en bacterias Gram-negativo,
- bombas de expulsión bacteriana.

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 sódica

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)	
	S	R
<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 cefalosporinas para *Enterobacteriaceae* detectarán todos los mecanismos de resistencia clínicamente significativas (incluyendo BLEEs 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 BLEEs no influye en sí misma en la clasificación de la sensibilidad. En muchas áreas, se recomienda, o es obligatorio, la detección y caracterización de BLEEs 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* y *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 estreptococo 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 × 3.

S= sensible R= resistente

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*.

Especies comúnmente sensibles
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)\$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupo viridans)
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

Microorganismos para los cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (distinto de <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Microorganismos con resistencia intrínseca
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aerobios Gram-negativos:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Otros:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ Todos los *S. aureus* resistentes a la meticilina son resistentes a cefuroxima.

Las actividades *in vitro* de la combinación de cefuroxima sódica 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 $C_{\text{máx}}$ 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.

Metabolismo o 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 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 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 función 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 vía renal. 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 vía renal. No es previsible que una insuficiencia hepática tenga algún efecto en la farmacocinética de cefuroxima.

Relación PK/PD

En 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 de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis, sin embargo, no hay evidencia que sugiera actividad carcinogénica alguna.

La actividad de la gamma glutamil transpeptidasa en la orina de 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

Cefuroxima NORMON 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG y Cefuroxima NORMON 750 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG:

Contienen agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

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

Salvo que se demuestre su compatibilidad, la inyección siempre se administrará por separado.

El pH del bicarbonato sódico en inyección al 2,74 % 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 infusión cefuroxima en polvo para solución inyectable podrá introducirse en la sonda del equipo de administración.

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

6.3. Periodo de validez

Del polvo seco:

2 años

Tras la reconstitución:

El plazo de validez de la solución reconstituida es de 5 horas a temperatura inferior a 25 °C y de 48 horas si se conserva en nevera.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto se debe usar 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 25 °C protegido de la luz, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial en el embalaje exterior.

Cefuroxima NORMON debe ser almacenada a temperaturas por debajo de 25 °C, protegida de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefuroxima NORMON 250 mg: Envases conteniendo 1 vial o 100 viales (envase clínico) de vidrio tipo II de 8 ml de capacidad con 250 mg de un polvo blanco o casi blanco de cefuroxima sódica, cerrados con un tapón de caucho de cloro butilo de color gris y sellado con una cápsula de aluminio tipo “flip-off” y una o 100 ampollas de vidrio (envase clínico) de 2 ml de agua para preparaciones inyectables.

Cefuroxima NORMON 750 mg: Envases conteniendo 1 vial o 100 viales (envase clínico) de vidrio tipo II de 17 ml de capacidad con 750 mg de un polvo blanco o casi blanco de cefuroxima sódica, cerrados con un tapón de caucho de cloro butilo de color gris y sellado con una cápsula de aluminio tipo “flip-off” y una o 100 ampollas de vidrio (envase clínico) de 6 ml de agua para preparaciones inyectables.

Cefuroxima NORMON 1500 mg: Envases conteniendo 1 vial o 50 viales de vidrio (envase clínico) tipo II de 50 ml de capacidad, con 1500 mg de un polvo blanco o casi blanco de cefuroxima sódica, cerrados con un tapón de caucho de cloro butilo de color gris y sellados con una cápsula de aluminio tipo “flip-off”.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución

Uso intramuscular

Añadir 1 ml de agua para preparaciones inyectables a cefuroxima 250 mg o 3 ml para cefuroxima 750 mg polvo para solución inyectable (ver Tabla 4 “Volúmenes de adición y concentraciones de la solución, que pueden ser útiles cuando se requieren dosis fraccionadas”).

Agitar suavemente para obtener una suspensión opaca.

Uso intravenoso

Disolver en agua para preparaciones inyectables utilizando al menos 2 ml para cefuroxima 250 mg, 6 ml para cefuroxima 750 mg o 15 ml para cefuroxima 1.500 mg. Agitar suavemente para obtener una solución transparente. Para perfusiones intravenosas cortas (p.ej., de hasta 30 minutos), cefuroxima 1.500 mg podrá disolverse con 15 ml de agua para preparaciones inyectables, añadiendo la solución reconstituida de cefuroxima sódica a 50 ó 100 ml de cualquier solución para perfusión compatible (ver “Compatibilidad” mas adelante).

Tabla 4. Volúmenes de adición y concentraciones de la solución, que pueden ser útiles cuando se requieren dosis fraccionadas

Volúmenes de adición y concentraciones de la solución, que pueden ser útiles cuando se requieren dosis fraccionadas			
<u>Tamaño del vial</u>		<u>Cantidad de agua para preparaciones inyectables a añadir (ml)</u>	Concentración aproximada de cefuroxima (mg/ml)**
250 mg polvo y disolvente para solución inyectable			
250 mg	intramuscular	1 ml	216
	bolo intravenoso	al menos 2 ml	116
750 mg polvo y disolvente para solución inyectable			
750 mg	intramuscular	3 ml	216
	bolo intravenoso	al menos 6 ml	116
1.500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión			
1.500 mg	bolo intravenoso	al menos 15 ml	94
	perfusión intravenosa	15 ml*	94

* Solución reconstituida para ser añadida a 50 ó 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 más comunes:

- Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección
- Glucosa 50 mg/ml (5 %) solución para inyección
- Cloruro de sodio al 0,18% más Glucosa al 4 % solución para inyección
- Glucosa al 5 % y Cloruro de sodio al 0,9 % solución para inyección
- Glucosa al 5 % y Cloruro de sodio al 0,45 % solución para inyección
- Glucosa al 5 % y Cloruro de sodio al 0,225 % solución para inyección
- Glucosa al 10 % solución para inyección
- Azúcar invertido al 10 % en agua para inyectables
- Inyección de Ringer
- Inyección de Ringer lactato
- Lactato de sodio 1/6 molar solución para inyección
- Lactato de sodio compuesto solución para inyección (Solución de Hartmann)

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

La estabilidad de la cefuroxima de sodio en cloruro de sodio 0,9 % solución para inyección p/v y en glucosa al 5 % solución para inyección no se ve afectada por la presencia de hidrocortisona fosfato sódico.

Se ha observado que la cefuroxima de sodio es también compatible durante 24 horas a temperatura ambiente cuando se mezcla para perfusión intravenosa con:

- Heparina (10 y 50 unidades/ml) en cloruro de sodio inyectable al 0,9 %; cloruro de potasio (10 y 40 mEqL) en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección.

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cefuroxima NORMON 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG: 62909

Cefuroxima NORMON 750 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG: 62908

Cefuroxima NORMON 1500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG: 62907

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

Fecha de la primera autorización: Enero de 2000

Fecha de la última renovación de la autorización: Noviembre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2018