

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zinnat 250 mg/5 ml granulado para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene 250 mg de cefuroxima (como 300 mg de cefuroxima axetilo).

Excipientes con efecto conocido:

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene 0,045 g aspartamo (E951), 2,3 g de sacarosa y 4,6 mg de alcohol bencílico (E1519).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral.

Gránulos de blancos a blanquecinos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zinnat está indicado para el tratamiento de las infecciones enumeradas a continuación 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 la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Cistitis.
- Pielonefritis.
- Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos .
- 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 siete días (puede variar de 5 a 10 días). Para establecer la dosis de cefuroxima para tratar una infección individual se debe tener en cuenta:

- Los patógenos esperados y su probable sensibilidad a cefuroxima axetilo
- La gravedad y el lugar de la infección.
- La edad, peso y función renal del paciente; como se muestra abajo.

La duración del tratamiento debe estar determinada por el tipo de infección y la respuesta del paciente y, en general, no debe ser más prolongada de lo recomendado.

Tabla 1. Adultos y niños (≥ 40 kg)

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 enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	500 mg dos veces al día
Cistitis	250 mg dos veces al día
Pielonefritis	250 mg dos veces al día
Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos	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) (ver también Tabla 3 y 4)

Indicación	Posología
Amigdalitis aguda y faringitis,	10 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día
Otitis media aguda	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día
Sinusitis bacteriana aguda	10 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 no complicadas de la piel y tejidos blandos	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 Zinnat en niños menores de 3 meses.

En lactantes (a partir de 3 meses) y niños con una masa corporal inferior a 40 kg, puede ser preferible ajustar la dosis en función del peso.

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

Las dos tablas siguientes, divididas por grupos de peso corporal, sirven como guía para simplificar la administración, p. ej., mediante cuchara de medida (5 ml) para la suspensión multi-dosis de 250 mg/5 ml.

Tabla 3. Dosis de 10 mg/kg para niños de 3 meses en adelante y peso <40 kg

Rango de Peso (kg)	Dosis (mg) dos veces al día	Volumen por dosis de suspensión reconstituída (ml)
		250 mg/ 5ml
4 a 6	40 a 60	-
6 a 12,5	60 a 125	-
12,5 to 25	125 a 250	2,5 a 5
Más de 25	250	5

Tabla 4. Dosis de 15 mg/kg para niños de 3 meses en adelante y peso <40 kg

Rango de Peso (kg)	Dosis (mg) dos veces al día	Volumen por dosis de suspensión reconstituída (ml)
		250 mg/ 5ml
4 a 6	60 a 90	-
6 a 12	90 a 180	2,5 a 5
12 to 16	180 a 240	5
Más de 16	250	5

Para mejorar el cumplimiento y la precisión de la dosificación en niños muy pequeños, es posible que se suministre una jeringa dosificadora con el frasco multidosis.

En caso necesario, la jeringa dosificadora se puede usar también en niños más mayores (ver las tablas de dosificación más abajo).

Para dosificaciones de 10 mg/kg empleando la suspensión de 250 mg/5 ml en niños que pesen “W” kg, los ml de suspensión necesarios serían: $(10 \times W \times 5)/250$

En la siguiente tabla se muestran algunos ejemplos de dosis calculadas para la jeringa dosificadora pediátrica expresada en ml o mg en función del peso corporal del niño en kg.

Tabla 5. 10 mg/kg/dosis (jeringa dosificadora pediátrica)

Peso del niño (kg)	Dosis (mg) dos veces al día	Volumen por dosis de suspensión reconstituída (ml) Dosis de 250 mg/5 ml dos veces al día
4	40	0,8
6	60	1,2
8	80	1,6
10	100	2,0
12	120	2,4
14	140	2,8

Para dosificaciones de 15 mg/kg empleando la suspensión de 250 mg/5 ml en niños que pesen “W” kg, los ml de suspensión necesarios serían: $(15 \times W \times 5)/250$

En la siguiente tabla se muestran algunos ejemplos de dosis calculadas para la jeringa dosificadora pediátrica expresada en ml o mg en función del peso corporal del niño en kg.

Tabla 6. 15 mg/kg/dosis (jeringa dosificadora pediátrica)

Peso del niño (kg)	Dosis (mg) dos veces al día	Volumen por dosis de suspensión reconstituída (ml) Dosis de 250 mg/5 ml dos veces al día
--------------------	-----------------------------	---

4	60	1,2
6	90	1,8
8	120	2,4
10	120	3,0
12	180	3,6
14	210	4,2

Insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de la cefuroxima axetilo en pacientes con insuficiencia renal no han sido establecidas. 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. Cefuroxima se elimina de manera efectiva mediante diálisis.

Tabla 7. Dosis recomendadas para Zinnat 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 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
Durante la hemodiálisis	2 - 4	Se debe administrar una única dosis individual estándar al final de cada diálisis

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Vía oral.

Cefuroxima axetilo en suspensión debe tomarse con comida para una absorción óptima.

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

Existen otras presentaciones disponibles dependiendo de la dosis.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a 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 (p. ej., reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (penicilinas, monobactámicos y derivados de carbapenem).

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. 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 e iniciar las medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene un historial 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 un historial 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), necrosis 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, se debe suspender el tratamiento con cefuroxima 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.

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 *Clostridioides 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 *Clostridioides 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 Coombs 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.

Zinnat 250 mg/5 ml granulado para suspensión oral contiene aspartamo (E951), sacarosa y alcohol bencílico (E1519).

Este medicamento contiene 0,045 g aspartamo (E951) en cada 5 ml de suspensión reconstituida. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer

fenilcetonuria .

Este medicamento contiene 2,3 g de sacarosa en cada 5 ml de suspensión reconstituida. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 4,6 mg de alcohol bencílico (E1519) en cada 5 ml de suspensión reconstituida. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. El alcohol bencílico debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, o en pacientes embarazadas o en período de lactancia, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica). Los volúmenes elevados se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido al riesgo de acumulación. Además, se debe evitar el uso de suspensión de cefuroxima axetilo durante más de una semana en niños pequeños (menos de 3 años), a menos que sea clínicamente necesario debido al riesgo de acumulación.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los 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 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 Cociente Normalizado Internacional (International Normalized Ratio, INR).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de cefuroxima en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos perjudiciales en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal. Zinnat sólo se debe administrar 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 mucosas. La lactancia materna se podría tener que interrumpir 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 relativos a los efectos de la cefuroxima axetilo sobre la fertilidad en 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 se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. 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 utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son el sobrecrecimiento de *Candida*, eosinofilia, dolor de cabeza, mareo, 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 (p. ej., 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 estudios clínicos extensos 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 post-comercialización 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 relativas al tratamiento que se relacionan a continuación, han sido clasificadas según el sistema de clasificación de órganos MedDRA, la frecuencia y la gravedad. 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).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<u>Infecciones e infestaciones</u>	sobrecrecimiento de <i>Candida</i>		sobrecrecimiento de <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	eosinofilia	positivo en la prueba de Coombs trombocitopenia, leucopenia (a veces intensa)	anemia hemolítica
<u>Trastornos cardíacos</u>			Síndrome de Kounis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>			fiebre medicamentosa, enfermedad del suero, anafilaxia, reacción de Jarisch-Herxheimer
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	dolor de cabeza, mareo		
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	diarrea, náuseas, dolor abdominal	vómitos	colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	aumento transitorio de los niveles de las enzimas hepáticas		ictericia (predominantemente colestática), hepatitis

<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		erupción cutánea	urticaria, prurito, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (necrólisis exantemática) (ver <i>Trastornos del sistema inmunológico</i>), edema angioneurótico, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Descripción de las reacciones adversas seleccionadas</i> 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 fármaco dando lugar a un resultado positivo 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 en suero, siendo normalmente reversible.			

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

Una sobredosis puede producir secuelas neurológicas incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma. Se pueden dar 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 se pueden reducir 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.

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) 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 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 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) version 13, válida desde el 1 de enero de 2023, están descritos a continuación:

Microorganismo	Puntos de corte (mg/l)	
	S≤	R>
<i>Enterobacterales</i> ^{1, 2}	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ³	Nota ³
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	Nota ⁴	Nota ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4
¹ Los puntos de corte de las cefalosporinas para <i>Enterobacterales</i> detectarán todos los mecanismos de resistencia clínicamente significativos (incluyendo BLEEs y AmpC mediada por plásmidos). Algunos aislados productores de beta-lactamasas pueden aparecer como sensibles a las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación con estos puntos de corte y se debe notificar la sensibilidad conforme al resultado obtenido, es decir, la presencia o ausencia de una BLEE no influye en sí mismo en la clasificación de la sensibilidad. Se recomienda la detección y caracterización de BLEEs por razones de salud pública y para controlar una infección. ² Sólo en infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas por <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. (excepto <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. y <i>P. mirabilis</i>. ³ La sensibilidad de los estafilococos a las cefalosporinas se deduce de la sensibilidad a la ceftazidima excepto para cefixima, ceftazidima, ceftazidima-avivactam, ceftibuteno y ceftolozano-tazobactam, las cuales no poseen puntos de corte y no deben ser usados para las infecciones por estafilococos. Para los agentes administrados por vía oral, se debe tener cuidado para lograr una exposición suficiente en el sitio de la infección. Si se informa la sensibilidad a cefotaxima y ceftriaxona para estafilococos sensibles a meticilina, estos se deben informar como “sensible, cuando se incrementa la exposición” (I). Algunos <i>S. aureus</i> resistentes a la meticilina son sensibles a la ceftarolina y al ceftobiprol. ⁴ La sensibilidad de los estreptococos de los grupos A, B, C y G a cefalosporinas se deduce de la sensibilidad a la bencilpenicilina.		

S=sensible, régimen de dosificación estándar; I=sensible, cuando se incrementa la exposición, R=resistente

Sensibilidad Microbiológica

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, por lo que es aconsejable disponer de 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 (como 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>Staphylococcus coagulasa-negativo</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>Klebsiella 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 (2,1 mcg/ml para una dosis de 125 mg, 4,14 mcg/ml para una dosis de 250 mg, 7,0 mcg/ml para una dosis de 500 mg y 13,6 mcg/ml para una dosis de 1.000 mg) aparecen aproximadamente de 2 a 3 horas tras la administración de la dosis cuando se toma con alimentos. El porcentaje de absorción de cefuroxima en suspensión se reduce en comparación con los comprimidos, alcanzándose niveles séricos máximos más tardíos y bajos, y una reducción de la biodisponibilidad sistémica (del 4 al 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 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 del 33 al 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.

Metabolismo o Biotransformación

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

Género

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

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 pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Población pediátrica

En lactantes mayores (edad >3 meses) y en los niños, la farmacocinética de cefuroxima axetilo 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 cefuroxima axetilo en pacientes con insuficiencia renal no han sido establecidas. 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). Cefuroxima se elimina de manera efectiva mediante diálisis.

Insuficiencia hepática

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante correlacionado con la eficacia *in vivo*, es el porcentaje del intervalo entre dosis (%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 las 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 para 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

Aspartamo (E951)

Goma xantán

Acesulfamo potásico (E950)

Povidona K30
Ácido esteárico
Sacarosa
Saborizante tutti-frutti (contiene alcohol bencílico (E1519))
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

Se han notificado resultados positivos de la prueba de Coombs durante el tratamiento con cefalosporinas; este fenómeno puede interferir con las pruebas cruzadas de la sangre.

6.3. Periodo de validez

El periodo de validez de la suspensión sin reconstituir desde la fecha de fabricación es de 24 meses.
Después de la reconstitución: hasta un máximo de 10 días en nevera (entre 2°C y 8°C).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Granulado seco, de blanco a blanquecino, con sabor a tutti-frutti. Cuando se reconstituye según se indica, proporciona el equivalente a 250 mg de cefuroxima (como cefuroxima axetilo) por cada 5 ml de suspensión.

Se suministra en frascos de vidrio tipo III, de color ámbar, provistos de una membrana termosellada, que contienen 50 ml, 70 ml o 100 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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.

Instrucciones para la reconstitución/administración

Agitar el frasco vigorosamente antes de tomar la medicación.

Conservar la suspensión reconstituida en nevera (entre 2°C y 8°C) hasta un máximo de 10 días. Desechar la solución sobrante.

Si se desea, la suspensión oral de Zinnat en frasco multidosis se puede diluir posteriormente en zumos de frutas frías o bebidas lácteas, debiéndose tomar inmediatamente.

Tenga en cuenta que el tiempo necesario para preparar la suspensión de Zinnat antes de la administración de la primera dosis será de más de una hora. Esto incluye el tiempo para que la suspensión se "asiente" en el refrigerador.

1. Agitar el frasco para desprender el contenido. Quitar el tapón y retirar la lámina de sellado térmico. Si esta lamina está dañada o no está presente, el medicamento se debe devolver al farmacéutico.
2. Añadir al frasco la cantidad total de agua fría como se indica en la etiqueta o hasta la línea de volumen del vaso incorporado (cuando se incluya). Si previamente se hirvió el agua, dejarla enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente antes de añadirla. No mezclar Zinnat granulado para suspensión oral con líquidos templados o calientes. Se debe usar agua fría para evitar que la suspensión se vuelva demasiado espesa.

3. Vertir la cantidad total de agua fría en el frasco. Volver a colocar el tapón. Dejar reposar el frasco durante aproximadamente un minuto para permitir que el agua empape los gránulos completamente.
4. Invertir el frasco y agitar vigorosamente (durante al menos 15 segundos) hasta que todos los gránulos se hayan mezclado con el agua.
5. Volver a girar el frasco a la posición vertical original y agitar vigorosamente durante al menos un minuto hasta que todos los gránulos se hayan disuelto en el agua.

Conservar la suspensión de Zinnat inmediatamente entre 2°C y 8°C en la nevera (no congelar) y dejarla reposar durante al menos una hora antes de tomar la primera dosis. La suspensión reconstituida se debe refrigerar tras cada administración, se puede conservar hasta un máximo de 10 días cuando se almacena refrigerada (entre 2°C y 8°C).

Agitar siempre vigorosamente el frasco antes de tomar la medicación. Se incluye una jeringa dosificadora o una cuchara para la administración de cada dosis.

Instrucciones para el uso de la jeringa dosificadora (cuando se incluya)

1. Quitar el tapón del frasco e introducir la jeringa dosificadora en el adaptador situado en el cuello del frasco. Presionar por completo hacia abajo hasta que el adaptador de la jeringa se ajuste firmemente en el cuello del frasco. Invertir el frasco con la jeringa.
2. Tirar del émbolo de la jeringa hacia afuera hasta que el borde del cuerpo coincida con la marca en el émbolo que se corresponde con la dosis necesaria.
3. Volver a girar el frasco con la jeringa a la posición vertical original. Mientras se sujetan la jeringa y el émbolo asegurándose de que el émbolo no se mueva, retirar la jeringa del frasco dejando el adaptador de plástico en el cuello del frasco.
4. Con el paciente sentado en posición vertical, colocar el cono de la jeringa dentro de la boca del paciente, posicionándolo hacia el interior del carrillo.
5. Presionar el émbolo de la jeringa lentamente para expulsar el medicamento sin que el paciente se atragante. NO expulsar el contenido bruscamente, en chorro.
6. Después de administrar la dosis, cerrar el frasco con el tapón sin quitar el adaptador de plástico. Desmontar la jeringa y enjuagarla bien con agua limpia. Dejar que el émbolo y el cuerpo de la jeringa se sequen al aire.

Ni la suspensión reconstituida ni los gránulos se deben mezclar con bebidas calientes.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.806

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

Fecha de la primera autorización: 17/diciembre/1999
Fecha de la última renovación: 27/febrero/2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>