

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefotaxima Normon 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG

Cefotaxima Normon 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG

Cefotaxima Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable EFG

Cefotaxima Normon 2 g polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cefotaxima Normon 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG.

Cada vial de polvo contiene 250 mg de cefotaxima (como cefotaxima sódica).

Cada ampolla de disolvente contiene 2 ml de agua para preparaciones inyectables.

Una vez reconstituido el contenido del vial con los 2 ml de la ampolla de disolvente, la solución contiene 125 mg de cefotaxima por ml.

Cada vial contiene 12,6 mg de sodio.

Cefotaxima Normon 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG.

Cada vial de polvo contiene 500 mg de cefotaxima (como cefotaxima sódica).

Cada ampolla de disolvente contiene 2 ml de agua para preparaciones inyectables.

Una vez reconstituido el contenido del vial con los 2 ml agua para preparaciones inyectables de la ampolla de disolvente, la solución contiene 250 mg de cefotaxima por ml.

Cada vial contiene 25,3 mg de sodio.

Cefotaxima Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable EFG.

Cada vial de polvo contiene 1 g de cefotaxima (como cefotaxima sódica).

Cada ampolla de disolvente contiene 4 ml de agua para preparaciones inyectables.

Una vez reconstituido el contenido del vial con los 4 ml de la ampolla de disolvente, la solución contiene 250 mg de cefotaxima por ml.

Cada vial contiene 50,6 mg de sodio.

Cefotaxima Normon 2 g polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión EFG.

Cada vial de polvo contiene 2 g de cefotaxima (como cefotaxima sódica).

Cada ampolla de disolvente contiene 10 ml de agua para preparaciones inyectables.

Una vez reconstituido el contenido del vial con los 10 ml de la ampolla de disolvente, la solución contiene 200 mg de cefotaxima por ml.

Cada vial contiene 101,2 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cefotaxima Normon, 250 mg, 500 mg y 1 g: polvo y disolvente para solución inyectable.

Cefotaxima Normon 2 g: polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

El polvo es de un color blanco o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefotaxima está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones graves, antes de que el organismo causante de la infección haya sido identificado o cuando las infecciones sean causadas por bacterias sensibles a cefotaxima (ver las secciones 4.4 y 5.1).

- infecciones respiratorias,
- infecciones otorrinolaringológicas,
- infecciones renales y del tracto urinario,
- infecciones de la piel y de las partes blandas,
- infecciones de huesos y articulaciones, como osteomielitis y artritis séptica
- infecciones ginecológicas, incluida gonorrea
- infecciones abdominales (incluida peritonitis),
- meningitis bacteriana,
- enfermedad de Lyme (especialmente en estadios II y III),
- sepsis,
- endocarditis infecciosa.

Profilaxis perioperatoria de pacientes con mayor riesgo por infecciones.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de antibióticos cuando se use cefotaxima.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La pauta posológica ha de ser establecida en función de la gravedad de la infección, el estado del paciente y la sensibilidad del agente causal a cefotaxima.

Adolescentes y niños mayores de 12 años de edad

La experiencia clínica demuestra que cefotaxima se debe administrar por vía intravenosa en infecciones graves complicadas. Los adultos y niños mayores de 12 años generalmente reciben de 1 a 2 g de cefotaxima cada 12 horas. En infecciones graves, la dosis diaria se puede aumentar hasta a 12 g. La dosis diaria hasta 6 g se puede repartir en al menos dos dosis fraccionadas administradas cada 12 horas. Las dosis diarias mayores se deben repartir en al menos de 3 a 4 dosis fraccionadas administradas cada 6 o 8 horas.

La tabla siguiente se puede considerar una pauta de administración:

Tipo de infección	Dosis única de cefotaxima	Intervalo de dosificación	Dosis diaria de cefotaxima
Infecciones típicas en las que se detecta o sospecha la presencia de un microorganismo patógeno sensible	1 g	12 horas	2 g

Infecciones en las que se detecta o sospecha la presencia de diferentes microorganismos patógenos con una sensibilidad media o alta	2 g	12 horas	4 g
Enfermedades bacterianas no determinadas que no pueden localizarse, así como en situaciones amenazantes para el paciente	2-3 g	8 horas hasta 6 horas hasta 4 horas	6 g Hasta 8 g Hasta 12 g

Población pediátrica

Los lactantes y niños menores de 12 años de edad reciben de 50 a 100 mg de cefotaxima (hasta 150 mg) por kilogramo de peso corporal diariamente, dependiendo de la gravedad de la infección, repartidos en dosis fraccionadas iguales administradas en intervalos de 12 (a 6) horas.

En casos individuales, especialmente en situaciones con riesgo vital, puede ser preciso aumentar la dosis diaria a 200 mg de cefotaxima por kilogramo de peso corporal.

En prematuros no se debe exceder la dosis de 50 mg de cefotaxima por kilogramo de peso corporal al día, teniendo en cuenta su función renal inmadura.

Recomendaciones especiales de administración

Gonorrrea

Para el tratamiento de la gonorrrea en adultos, se administran 0,5 g de cefotaxima por vía intramuscular en una dosis única. Los microorganismos patógenos menos sensibles pueden requerir una dosis mayor. Antes de iniciar el tratamiento, comprobar la presencia de sífilis.

Profilaxis perioperatoria de infecciones

Para la profilaxis perioperatoria de infecciones, se recomienda la administración de 1 a 2 g de cefotaxima entre 30 y 60 minutos antes de la intervención quirúrgica. Dependiendo del riesgo de infección, se puede repetir la administración de la misma dosis.

Enfermedad de Lyme

La dosis diaria es de 6 g de cefotaxima (de 14 a 21 días). En la mayoría de las ocasiones, la dosis diaria se reparte en 3 dosis fraccionadas (2 g de cefotaxima 3 veces al día), pero en algunos casos se ha administrado en 2 dosis fraccionadas (3 g de cefotaxima 2 veces al día). Las recomendaciones de la pauta posológica no se basan en ensayos clínicos comparativos sino en observaciones de pacientes individuales.

Tratamiento combinado

En infecciones graves que entrañan un riesgo vital está indicado un tratamiento combinado de cefotaxima con aminoglucósidos sin un antibiograma. Cuando se combina con aminoglucósidos, se debe controlar la función renal.

En casos de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, también podría estar indicado el tratamiento combinado con otros antibióticos eficaces contra *Pseudomonas*.

Para la profilaxis de infecciones en pacientes con un sistema inmunitario debilitado, también podría estar indicado el tratamiento combinado con otros antibióticos apropiados.

Pacientes con insuficiencia renal:

Después de una dosis inicial normal, la dosis de mantenimiento en los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 10 ml/min debe reducirse a la mitad de la dosis normal, manteniéndose el intervalo de administración.

Los pacientes en hemodiálisis reciben de 1 a 2 g de cefotaxima diarios, dependiendo de la gravedad de la infección. El día de la hemodiálisis, cefotaxima se debe administrar después de la diálisis.

Los pacientes en diálisis peritoneal reciben de 1 a 2 g de cefotaxima diarios, dependiendo de la gravedad de la infección. Cefotaxima no se elimina mediante diálisis peritoneal.

Forma de administración

Inyección intravenosa

Cefotaxima Normon se administran por vía intravenosa lenta en 3 a 5 minutos. Se han observado arritmias potencialmente mortales con la inyección rápida a través de un catéter venoso central (CVC) (ver también sección 4.4).

Perfusión intravenosa

Para una perfusión intravenosa rápida, administrar durante unos 20 minutos.

Para una perfusión intravenosa lenta, administrar durante un periodo de 50 a 60 minutos.

Inyección intramuscular

Para inyección intramuscular disolver cefotaxima en agua para preparaciones inyectables. A continuación, la inyección se debe administrar por vía intraglútea profunda. El dolor durante la inyección intramuscular se puede evitar disolviendo cefotaxima en lidocaína al 1%. La presentación comercial *Cefotaxima Normon 1 g polvo y solución para solución inyectable intramuscular EFG* incluye la ampolla de lidocaína. Se debe evitar la inyección intravascular, dado que la lidocaína administrada por vía intravascular puede causar quietud, taquicardia, anomalías de la conducción, vómitos y confusiones. El compuesto de cefotaxima y lidocaína no se debe administrar a niños menores de 30 meses de edad. Se debe tener en cuenta el prospecto para la preparación del producto que contiene lidocaína.

Se recomienda no inyectar más de 1g de cefotaxima (4 ml) en un mismo lado. Si la dosis diaria excede de 2 g de cefotaxima o si cefotaxima se inyecta más de dos veces al día, recomendamos la inyección intravenosa.

La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Debido al riesgo de choque anafiláctico, cefotaxima está contraindicado en caso de antecedentes conocidos de reacciones de hipersensibilidad inmediata o reacciones de hipersensibilidad grave a cefotaxima y otras cefalosporinas; también en caso de reacciones anafilácticas a la penicilina o a otros antibióticos betalactámicos.

El uso de cefotaxima mezclada con lidocaína para inyección intramuscular no está indicado en niños menores de 30 meses de edad. Se debe tener en cuenta el prospecto para la preparación del producto que contiene lidocaína.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones anafilácticas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo mortales (p. ej., angioedema, broncoespasmo, anafilaxia a choque) en pacientes que reciben cefotaxima (ver secciones 4.3 y 4.8).

En estos casos, el tratamiento con cefotaxima debe interrumpirse e instaurar el tratamiento oportuno (p. ej., tratamiento contra el choque).

Se debe proceder con especial precaución antes de la administración de cefotaxima en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina y otros antibióticos betalactámicos, pues podría haber reacciones cruzadas (para contraindicaciones en reacciones conocidas de hipersensibilidad, ver sección 4.3).

En pacientes con otros tipos de reacciones alérgicas (p. ej., rinoconjuntivitis o asma bronquial), se debe usar cefotaxima también con especial precaución, dado que en estos casos el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves es mayor.

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (p. ej., colitis pseudomembranosa)

La diarrea grave y persistente durante las primeras semanas después del tratamiento puede ser una enfermedad asociada a *Clostridium difficile* que, en su forma más grave como colitis pseudomembranosa, puede ser mortal. El diagnóstico se puede confirmar mediante estudios endoscópicos o histológicos. Si se sospecha la presencia de colitis pseudomembranosa, el tratamiento con cefotaxima se debe suspender inmediatamente e iniciar un tratamiento adecuado de inmediato (p. ej., administración de antibióticos especiales/antibióticos cuya eficacia se haya demostrado clínicamente). No se deben administrar medicamentos que limiten el peristaltismo intestinal. Una enfermedad asociada a *Clostridium difficile* podría verse facilitada en caso de retención fecal.

Reacciones hematológicas

Durante el tratamiento con cefotaxima, especialmente después del uso prolongado, se puede desarrollar leucopenia, neutropenia y, más raramente, insuficiencia medular, pancitopenia o agranulocitosis. Por lo tanto, se deben realizar análisis de sangre en caso de que el tratamiento dure más de 7 a 10 días. En caso de variaciones en el hemograma, debe considerarse la suspensión del tratamiento con cefotaxima.

Se han notificado algunos casos de eosinofilia y trombocitopenia y anemia hemolítica, rápidamente reversibles después de la suspensión del tratamiento con cefotaxima (ver también sección 4.8).

Encefalopatía

Los antibióticos betalactámicos, incluida la cefotaxima, pueden aumentar el riesgo del paciente de presentar encefalopatías, que podrían cursar también con convulsiones, confusión, alteración de la conciencia y discinesias. Esto puede ocurrir cuando se emplean dosis altas, en caso de sobredosis o en pacientes con disfunción renal (ver secciones 4.8 y 4.9). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con un médico inmediatamente si se producen estas reacciones. En caso de convulsiones, están indicados los procedimientos de urgencia habituales y el tratamiento con cefotaxima debe interrumpirse después de la evaluación de los beneficios y riesgos.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluida la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, tras la comercialización asociadas al tratamiento con cefotaxima.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas que indiquen estas reacciones, debe retirarse inmediatamente el tratamiento con cefotaxima. Si el paciente ha desarrollado PEGA, SSJ, NET o DRESS al utilizar cefotaxima, el tratamiento con cefotaxima no debe reanudarse y debe interrumpirse de forma permanente.

En los niños, la presentación de una erupción cutánea puede confundirse con la infección subyacente o con otro proceso infeccioso, y los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción a la cefotaxima en los niños que desarrollen síntomas de erupción cutánea y fiebre durante el tratamiento con cefotaxima.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis se debe ajustar según el cálculo del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). Debe tenerse precaución a la hora de administrar cefotaxima junto con aminoglucósidos u otros productos nefrotóxicos (ver sección 4.5).

La función renal se debe monitorizar en estos pacientes, en los pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia renal previa.

Precauciones de administración

Se ha descrito que algunos pacientes han experimentado arritmias cardíacas potencialmente mortales después de la inyección rápida de cefotaxima a través de un catéter venoso central (CVC). Por lo tanto, se debe respetar la velocidad de inyección recomendada (ver sección 4.2).

Vigilancia

Al igual que con el uso de otros antibióticos, la administración de cefotaxima (especialmente durante periodos de tratamiento prolongados) puede aumentar el número de microorganismos patógenos que no son sensibles al medicamento que se utiliza. Se debe prestar atención a los signos de una posible infección sobrevenida por dichos microorganismos patógenos. Las infecciones sobrevenidas se deben tratar en consecuencia.

Cefotaxima no es adecuada para el tratamiento de la sífilis.

No hay experiencia clínica suficiente sobre infecciones por *Salmonella typhi*, *Paratyphi A* y *Paratyphi B*.

Efectos en las pruebas de laboratorio

Al igual que ocurre con otras cefalosporinas, se ha obtenido un resultado positivo en el test de Coombs en algunos pacientes tratados con cefotaxima. Este hecho puede interferir con las pruebas sanguíneas cruzadas que comprueban la compatibilidad de la sangre antes de una transfusión. La determinación de glucosa en orina con agentes reductores no específicos podría dar lugar a resultados falsos positivos. Este hecho no se ha observado cuando se utiliza un método específico de glucosa-oxidasa.

Consumo de sodio

Cefotaxima Normon 250 mg contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Cefotaxima Normon 500 mg contiene 1,10 mmoles (25,3 mg) de sodio por vial, equivalente a 1,27 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Cefotaxima Normon 1 g contiene 2,20 mmoles (50,6 mg) de sodio por vial, equivalente a 2,53 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Cefotaxima Normon 2 g contiene 4,40 mmoles (101,2 mg) de sodio respectivamente por vial, equivalente a 5,06 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros antibióticos

Cefotaxima no se debe combinar con agentes bacteriostáticos (p. ej., tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol o sulfonamidas), ya que tiene un efecto antagonista sobre el efecto antibacteriano *in vitro*. Se puede producir un efecto sinérgico cuando se combina con aminoglucósidos.

Medicación uricosúrica

El probenecid interfiere en la transferencia tubular de cefotaxima en el riñón, lo que aproximadamente duplica la exposición a cefotaxima y reduce el aclaramiento renal a la mitad a dosis terapéuticas. Debido al amplio intervalo terapéutico de cefotaxima, no es necesario reducir la dosis en pacientes con función renal normal, mientras que el ajuste de la dosis puede estar indicado en pacientes con disfunción renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Aminoglucósidos y diuréticos

En combinación con medicación posiblemente perjudicial para el riñón (como antibióticos aminoglucósidos, polimixina B y colistina) o diuréticos potentes (como furosemida), al igual que con otras cefalosporinas, se debe vigilar la función renal, pues puede aumentar la nefrotoxicidad de las sustancias indicadas (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de cefotaxima en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Cefotaxima atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, no se debe usar cefotaxima durante el embarazo a menos que el beneficio supere los riesgos potenciales.

Lactancia

Cefotaxima pasa a la leche materna.

No se pueden descartar efectos sobre la flora intestinal fisiológica del bebé lactante que puedan conducir a diarrea, colonización por levaduras como los hongos y sensibilización del lactante. Por lo tanto, se debe valorar la interrupción de la lactancia materna o la suspensión del tratamiento teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios del tratamiento para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Según la experiencia previa, cefotaxima en dosis bajas y medias no afecta la capacidad para concentrarse y reaccionar.

Si se ocurren efectos secundarios, como mareo o encefalopatía (que pueden asociarse a convulsiones, confusión, alteración de la conciencia y movimientos anormales) se debe evitar conducir y utilizar máquinas (ver también las secciones 4.4 y 4.8).

4.8. Reacciones adversas

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>	<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	<i>Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)</i>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)¹</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>				Superinfecciones (ver sección 4.4), p. ej., candidiasis bucal o vaginal
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Granulocitopenia, leucocitopenia, eosinofilia, trombocitopenia	Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis (ver sección 4.4), anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacción de Jarisch-Herxheimer ²	Reacciones anafilácticas, angioedema, broncoespasmo, choque anafiláctico
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			Convulsiones (ver sección 4.4)	Cefalea, mareo, encefalopatía ³ (ver sección 4.4)
<i>Trastornos cardíacos</i>				Taquicardia, arritmia después de administración de inyección rápida mediante un CVC
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Diarrea, pérdida de apetito	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, enterocolitis (también

				hemorrágica), colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Incremento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, LDH, γ -GT o fosfatasa alcalina) o bilirrubina ⁴	Hepatitis ¹ (posiblemente con ictericia)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Exantema, prurito, urticaria	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada,, Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Síntomas relacionados con las articulaciones (p. ej., hinchazón)		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Disfunción renal/ aumento de la creatinina y la urea (especialmente cuando se administra conjuntamente con aminoglucósidos)	Insuficiencia renal aguda (ver sección 4.4), nefritis intersticial

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor en la zona de inyección, mediante administración intramuscular induración		Fiebre, reacciones inflamatorias en el lugar de administración, incluida flebitis/ tromboflebitis	Sensación de calor y vómitos con inyección i.v. rápida
--	---	--	---	--

¹Experiencia post-comercialización

²Durante el tratamiento de infecciones por espiroquetas (p. ej., enfermedad de Lyme), se puede desarrollar una reacción de Jarisch-Herxheimer, con fiebre, escalofríos, cefalea y molestias articulares. Después de varias semanas de administrar el tratamiento contra la enfermedad de Lyme, se han descrito uno o más de los síntomas siguientes: erupción cutánea, prurito, fiebre, leucopenia, aumento de enzimas hepáticas, dificultad para respirar y molestias articulares. Estos síntomas corresponden parcialmente a los síntomas de la enfermedad subyacente de los pacientes tratados.

³Los antibióticos betalactámicos, incluida cefotaxima, pueden aumentar el riesgo del paciente de desarrollar encefalopatías que podrían cursar con estados de excitación del sistema nervioso central, mioclono, convulsiones, confusión alteración de la conciencia y discinesias, especialmente en casos de dosis altas, sobredosis o en pacientes con disfunción renal.

⁴Las elevaciones de las enzimas hepáticas o la bilirrubina rara vez duplica el límite superior de la normalidad e indica formas diversas de daño hepático (por lo general, colestásico, habitualmente asintomático).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, además de suspender el medicamento, se pueden requerir medidas para acelerar la eliminación. Cefotaxima se puede eliminar mediante hemodiálisis, mientras que la diálisis peritoneal no es eficaz para eliminar la cefotaxima. No existe un antídoto específico.

Síntomas de sobredosis

Las intoxicaciones en sentido estricto son desconocidas en humanos. Los síntomas se corresponden en gran medida con el perfil de acontecimientos adversos. El uso de antibióticos betalactámicos, incluida cefotaxima, se asocia al riesgo de encefalopatía que cursa con excitación del sistema nervioso central, mioclono, confusión, alteración de la conciencia, discinesias y convulsiones. El uso de dosis altas, la sobredosis y la función renal reducida, la epilepsia y la meningitis aumentan el riesgo de reacciones adversas.

Tratamiento

Las convulsiones inducidas centralmente se pueden tratar con diazepam o fenobarbital, pero no con fenitoína. En caso de reacciones anafilácticas, se deben adoptar las medidas inmediatas habituales, si es posible desde el primer signo de aparición de choque. Por lo demás, se recomienda el tratamiento sintomático de los efectos secundarios, cuando sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico; Otros antibacterianos betalactámicos; Cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD01.

Mecanismo de acción

La actividad bactericida de cefotaxima resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana (durante el período de crecimiento) causada por una inhibición de las proteínas de unión a penicilina (PBP), como las transpeptidasas.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La eficacia depende esencialmente del tiempo durante el que la concentración del principio activo está por encima de la concentración inhibidora mínima (CIM) del microorganismo patógeno.

Resistencia

La resistencia a cefotaxima puede deberse a los siguientes mecanismos:

- Inactivación por beta-lactamasas: cefotaxima puede ser hidrolizada por ciertas beta-lactamasas, especialmente por beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs), que se pueden encontrar en cepas de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*, o beta-lactamasas codificantes codificadas cromosómicamente o constitutivas del tipo AmpC, que se pueden detectar en *Enterobacter cloacae*. Por lo tanto, las infecciones causadas por patógenos con AmpC-beta-lactamasas codificadas por cromosomas inducibles no deben ser tratadas con cefotaxima, incluso en casos de probada sensibilidad *in vitro*, debido al riesgo de la selección de mutantes con expresión constitutiva (deprimida) de AmpC- beta-lactamasas.
- Afinidad reducida de PBPs a cefotaxima: la resistencia adquirida de los neumococos y otros estreptococos es causada por modificaciones de las PBP ya existentes como consecuencia de un proceso de mutación. A diferencia de lo que sucede con el estafilococo resistente a la meticilina (oxacilina), la creación de un PBP adicional con afinidad reducida por cefotaxima es responsable de la resistencia.
- Inadecuada penetración de cefotaxima a través de la membrana celular externa de bacterias gramnegativas, de manera que la inhibición de las PBP es insuficiente.
- Bombas de eflujo capaz de transportar activamente cefotaxima fuera de la célula.

Una resistencia cruzada completa de cefotaxima se produce con ceftriaxona y parcialmente con otras penicilinas y cefalosporinas.

Puntos de corte

Cefotaxima se analiza utilizando las series habituales de diluciones. Se han establecido las siguientes concentraciones inhibidoras mínimas para patógenos sensibles y resistentes:

Puntos de corte de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) versión 13.0 (Enero 2023)

Patógeno	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> (indicaciones distintas a meningitis)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i> (meningitis)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l

<i>Staphylococcus</i> spp. ¹		
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupos A, B, C, G) ²		
<i>Streptococcus pneumonia</i> (indicaciones distintas a meningitis)	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumonia</i> (meningitis)	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> del grupo viridans	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Pasteurella</i> spp.	≤0,03 mg/l	>0,03 mg/l
<i>Corynebacterium diptheriae</i> and <i>C. ulcerans</i>	≤0,001 mg/l ³	>2 mg/l ³
<i>Kingella kingae</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Vibrio</i> spp	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l

¹Los resultados del antibiograma para las especies del género *Staphylococcus* proceden de las pruebas realizadas con cefoxitina. Para estafilococos resistentes a meticilina deben considerarse “susceptibles, mayor exposición”.

²Para las especies del género *Streptococcus* (Grupos A, B, C, G), el resultado se obtuvo con bencilpenicilinas.

³La susceptibilidad a cefotaxima se obtuvo con bencilpenicilina.

Eficacia clínica contra microorganismos patógenos específicos

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo en especies seleccionadas y la información local sobre resistencia es deseable, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si la eficacia de la cefotaxima es cuestionable debido a la prevalencia local de resistencia, se debe buscar una opinión experta con respecto a la elección de la terapia.

Especies frecuentemente sensibles

Aerobios gram positivos

Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)

Streptococcus agalactiae^o

Streptococcus pneumoniae (incluyendo cepas resistentes a penicilina)

Streptococcus pyogenes

Aerobios gram negativos

Borrelia burgdorferi^o

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca%

Moraxella catarrhalis^o

Neisseria gonorrhoeae^o

Neisseria meningitidis^o

Proteus mirabilis%

Proteus vulgaris^o

Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios gram positivos

Staphylococcus aureus⊕

Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus+
Staphylococcus hominis+

Aerobios gram negativos

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli%
Klebsiella pneumoniae%
Morganella morganii
Serratia marcescens

Anaerobios

Bacteroides fragilis

Microorganismos intrínsecamente resistentes

Aerobios gram positivos

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)

Aerobios gram negativos

Acinetobacter spp.
Legionella pneumophila
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobios

Clostridium difficile

Otros

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Treponema pallidum

No había datos actualizados en el momento en que se publicó la tabla. La literatura médica principal, las publicaciones de referencia y las recomendaciones sobre tratamiento dan por sentado la sensibilidad.

+En al menos una región, la tasa de resistencia es superior al 50 %.

%Las cepas productoras de beta-lactamasa (ESBL) de amplio espectro son siempre resistentes.

⇒En unidades de cuidados intensivos la tasa de resistencia es <10 %.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cefotaxima se administra por vía parenteral. Después de 5 min de inyección intravenosa de 1 g de cefotaxima, las concentraciones séricas eran de aproximadamente 81-102 mg/l y, después de 15 min, de 46

mg/l. Después de 8 minutos de inyección intravenosa de 2 g de cefotaxima, las concentraciones séricas eran de 167-214 mg/ml.

Después de la administración intramuscular, las concentraciones séricas máximas (aproximadamente 20 mg/l después de 1 g) se alcanzan en un plazo de 30 min.

Distribución

Cefotaxima tiene una buena penetración tisular, atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones elevadas en tejidos fetales (hasta 6 mg/kg). Solo un pequeño porcentaje se excreta en la leche materna (concentraciones en la leche materna: 0,4 mg/l después de 2 g).

En meninges inflamadas, cefotaxima y desacetil-cefotaxima penetra en el espacio del LCR y alcanza desde allí concentraciones eficaces terapéuticamente (p. ej., en infecciones causadas por bacteria gramnegativas y neumococos).

El volumen aparente de distribución es 21-37 l. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 25-40 %.

Biotransformación

Cefotaxima se metaboliza ampliamente en humanos. Aproximadamente el 15-25 % de una dosis parenteral se excreta como O-desacetil-cefotaxima. El metabolito tiene una buena actividad antibacteriana contra diversos patógenos.

Además de la desacetil-cefotaxima hay dos lactonas inactivas. La desacetil-cefotaxima produce una lactona como producto intermedio efímero que no puede detectarse en orina ni plasma porque se transforma rápidamente en estereoisómeros de la lactona de anillo abierto (anillo betalactámico). También se excretan en la orina.

Eliminación

Cefotaxima y desacetil-cefotaxima se excretan predominantemente por vía renal. Un pequeño porcentaje (aproximadamente el 2 %) se excreta en la bilis. En una recogida de orina de 6 horas, se detectaron el 40-60 % de una dosis en forma inalterada y aproximadamente un 20 % en forma de desacetil-cefotaxima.

Después de la administración intravenosa de cefotaxima radiomarcada, más del 80 % se detectaba en la orina, correspondiendo el 50-60 % a la sustancia original inalterada y el resto a tres metabolitos.

El aclaramiento total de cefotaxima es de 240-390 ml/min y el aclaramiento renal, 130-150 ml/min.

La semivida sérica es aproximadamente 50-80 minutos. En pacientes de edad avanzada, la semivida es de 120-150 minutos.

En caso de disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina 3-10 ml/min), la semivida de cefotaxima puede prolongarse a 2,5-10 horas.

En estas condiciones, cefotaxima se acumula únicamente en un pequeño porcentaje, a diferencia de los metabolitos activos e inactivos.

Tanto cefotaxima como desacetil-cefotaxima se eliminan de la sangre, en la mayoría de los casos, con hemodiálisis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Cefotaxima atraviesa la placenta. Después de la administración intravenosa de 1 g de cefotaxima durante el parto, se midieron valores de 14 µg/ml en el suero de cordón umbilical durante los primeros 90 minutos después de la administración, que cayeron a aproximadamente 2,5 µg/ml al final de la segunda hora

posterior a la administración. En el líquido amniótico, se midieron 6,9 µg/ml como concentraciones máximas después de 3-4 horas; este valor supera la CIM para la mayoría de las bacterias gramnegativas.

Los estudios realizados en ratones y ratas no indican efectos nocivos de cefotaxima salvo en los estudios de toxicidad peri y postnatal en ratas muestran que la manifestación de los efectos tóxicos varía en función de la dosis administrada de fármaco. Un grupo de ratas tratadas con 600 mg de cefotaxima por kg tres veces al día desde el día 15 de gestación hasta finalizar el periodo de lactancia, pesaron menos al nacer y durante los siguientes 21 días permanecieron en dicha condición. En los grupos cuyas dosis suministradas estaban entre 40 y 250 mg/Kg al día, no se observaron efectos peri y postnatales. La fertilidad de los animales expuestos no se vio alterada.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cada ampolla de disolvente de Cefotaxima Normon contiene agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Incompatible con cefotaxima:

- solución de bicarbonato sódico,
- soluciones para perfusión con un pH superior a 7,
- aminoglucósidos.

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

Incompatibilidad con otros antibióticos

Debido a la incompatibilidad fisicoquímica con todos los aminoglucósidos, cefotaxima no se debe administrar en una jeringuilla o solución para perfusión que contenga aminoglucósidos. Los dos antibióticos se deben inyectar con dispositivos separados en lugares distintos.

6.3. Periodo de validez

2 años.

El período de validez máximo una vez reconstituido el inyectable es de 24 horas si se mantiene entre 2 °C y 8 °C y de 8 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, se recomienda utilizar las soluciones inmediatamente tras su preparación. Si no se administran inmediatamente, el tiempo y las condiciones en que pueden conservarse serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberán sobrepasar de 24 horas a 2°C – 8°C a no ser que la reconstitución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefotaxima Normon 250 mg:

Vial de vidrio (tipo II) transparente, cerrado con un tapón de goma de clorobutilo y sellado con una cápsula flip-off y una ampolla de vidrio (tipo I) con el disolvente.

Se presenta en cajas de cartón que contienen 1 vial de polvo y 1 ampolla de disolvente y en envases clínicos de 100 viales de polvo y 100 ampollas de disolvente.

Cefotaxima Normon 500 mg:

Vial de vidrio (tipo II) transparente, cerrado con un tapón de goma de clorobutilo y sellado con una cápsula flip-off y una ampolla de vidrio (tipo I), con el disolvente.

Se presenta en cajas de cartón que contienen 1 vial de polvo y 1 ampolla de disolvente y en envases clínicos de 100 viales de polvo y 100 ampollas de disolvente.

Cefotaxima Normon 1 g:

Vial de vidrio (tipo II) transparente, cerrado con un tapón de goma de clorobutilo y sellado con una cápsula flip-off y una ampolla de vidrio (tipo I), con el disolvente.

Se presenta en cajas de cartón que contienen 1 vial de polvo y 1 ampolla de disolvente y en envases clínicos de 100 viales de polvo y 100 ampollas de disolvente.

Cefotaxima Normon 2 g:

Vial de vidrio (tipo II) transparente, cerrado con un tapón de goma de clorobutilo y sellado con una cápsula flip-off y una ampolla de vidrio (tipo I), con el disolvente.

Se presenta en cajas de cartón que contienen 1 vial de polvo y 1 ampolla de disolvente y en envases clínicos de 50 viales de polvo y 50 ampollas de disolvente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben usar técnicas asépticas para reconstituir la solución.

La solución reconstituida tiene un color transparente o ligeramente amarillo.

Instrucciones para la preparación de la solución inyectable/para perfusión

Inyección intravenosa

Disolver 250 mg o 500 mg de cefotaxima en 2 ml, 1 g de en 4 ml o 2 g en 10 ml de agua para preparaciones inyectables.

Perfusión intravenosa

Reconstituir el vial de 2 g en 10 ml de agua para preparaciones inyectables. Posteriormente:

Para una perfusión intravenosa rápida, diluir en 40 ml de agua para preparaciones inyectables o una solución isotónica de cloruro sódico, y perfundir por vía intravenosa durante unos 20 minutos.

Para una perfusión intravenosa lenta, disolver en 100 ml de solución isotónica de cloruro sódico o una solución glucosada y, perfundir por vía intravenosa durante un periodo de 50 a 60 minutos.

Inyección intramuscular

Para inyección intramuscular, disolver 500 mg de cefotaxima en 2 ml o 1 g de cefotaxima en 4 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación, la inyección se debe administrar por vía intraglútea profunda. El dolor durante la inyección intramuscular. se puede evitar disolviendo 500 mg de cefotaxima en 2 ml o 1 g de cefotaxima en 4 ml de lidocaína al 1%. La presentación comercial *Cefotaxima Normon 1 g polvo y solución para solución inyectable intramuscular EFG* incluye en su interior la ampolla de lidocaína para administración intramuscular.

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

Cefotaxima Normon 250 mg: N° de Registro: 57.723

Cefotaxima Normon 500 mg: N° de Registro: 57.722

Cefotaxima Normon 1 g: N° de Registro: 57.720

Cefotaxima Normon 2 g: N° de Registro: 65.255

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

Fecha de la primera autorización

Cefotaxima Normon 250 mg: 01/03/1989

Cefotaxima Normon 500 mg: 01/03/1989

Cefotaxima Normon 1 g: 01/03/1989

Cefotaxima Normon 2 g: 24/02/2003

Fecha de la última renovación de la autorización

Cefotaxima Normon 250 mg: 01/03/2004

Cefotaxima Normon 500 mg: 01/03/2004

Cefotaxima Normon 1 g: 01/03/2004

Cefotaxima Normon 2 g: 24/02/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2024