1. NOMBRE DE LOS MEDICAMENTOS

- CEFOTAXIMA NORMON 250 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE IV EFG.

- CEFOTAXIMA NORMON 500 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE IV EFG.

- CEFOTAXIMA NORMON 1 g POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE IV EFG.

- CEFOTAXIMA NORMON 1 g POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE IM EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- CEFOTAXIMA NORMON 250 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE IV:

  Cada vial contiene:

  Cefotaxima (D.O.E.) (sódica) ..... 250 mg

  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.

- CEFOTAXIMA NORMON 500 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE IV:

  Cada vial contiene:

  Cefotaxima (D.O.E.) (sódica) ..... 500 mg

  Una vez reconstituido el contenido del vial con los 2 ml de la ampolla de disolvente, la solución contiene 250 mg de Cefotaxima por ml.

- CEFOTAXIMA NORMON 1 g POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE IV:

  Cada vial contiene:

  Cefotaxima (D.O.E.) (sódica) ..... 1 g

  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.

- CEFOTAXIMA NORMON 1 g POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE IM:

  Cada vial contiene:

  Cefotaxima (D.O.E.) (sódica) ..... 1 g

Cada ampolla contiene:

Lidocaína (D.O.E.) clorhidrato ..... 40 mg

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.

Excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefotaxima está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por gérmenes sensibles (ver apartado 5.1):

- Infecciones otorrinolaringológicas.
- Infecciones de vía respiratoria inferior, incluyendo exacerbación de bronquitis crónica, neumonía bacteriana, bronquiectasias infectadas y abcesos pulmonares.
- Infecciones del tracto génito-urinario, incluyendo enfermedad gonocócica no complicada, celulitis pélvica, endometritis, prostatitis y anexitis.
- Septicemia.
- Endocarditis infecciosa.
- Infecciones del Sistema Nervioso Central (meningitis, fundamentalmente aquellas causadas por gérmenes Gram-negativos).
- Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo quemaduras y heridas infectadas.
- Infecciones osteoarticulares, tales como osteomielitis y artritis séptica.
- Infecciones de la cavidad abdominal (peritonitis, infecciones del tracto biliar).

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

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.

Adultos y niños mayores de 12 años:

La pauta posológica en infecciones no complicadas es de 1 g de cefotaxima cada 12 horas.

En infecciones graves o con riesgo vital puede aumentarse la dosis hasta 12 g diarios (dosis máxima diaria) divididos en 3-6 dosis.

Para el tratamiento de la gonorrea se administra una dosis única por vía intramuscular de 500 mg tanto si se trata de gonococos productores de penicilinasa como si no. Cuando las infecciones estén causadas por cepas muy resistentes, se administrará 1 g de cefotaxima por vía intramuscular.

Lactantes y niños menores de 12 años:

Recién nacidos y prematuros: 50 mg/kg cada 12 horas IV.
Lactantes de menos de un mes: 50 mg/kg cada 8 horas IV.
Lactantes de más de 1 mes y niños hasta 12 años: 50-180 mg/kg cada 4-6 horas (en pacientes con menos de 50 kg de peso) y la dosis habitual para los adultos, sin exceder los 12 gramos diarios en pacientes pediátricos de más de 50 kg de peso.

Duración del tratamiento: En general dependerá del tipo y la gravedad de la infección así como de la respuesta clínica del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal:

Cuando el aclaramiento de creatinina es inferior o igual a 20 ml/minuto se recomienda reducir la dosis y/o prolongar los intervalos interdosis. Como norma general se recomienda administrar la mitad de la dosis en el intervalo interdosis habitual.

En pacientes en programa de hemodiálisis se recomienda administrar 0,5-2 g diarios en dosis única junto con la administración de una dosis adicional al final de cada sesión.

Pacientes con Insuficiencia hepática:

En general no es preciso realizar ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver apartado 4.4).

Forma de administración:

Vía intravenosa:

CEFOTAXIMA NORMON 250 mg IV, 500 mg IV y 1 g IV se administran por vía intravenosa lenta en 3 a 5 minutos, previa dilución en 2 ó 4 ml de disolvente.

En caso de que se precisen dosis elevadas, puede administrarse en perfusión. Para perfusión rápida se disuelven 2 g de cefotaxima en 40 ml de agua destilada o de una solución habitual para perfusión y se perfunde en unos 20 minutos. Para la perfusión lenta se disuelven 2 g de cefotaxima en 100 ml de solución salina isotónica o solución glucosada y se perfunde en 50-60 minutos.

Vía intramuscular:

CEFOTAXIMA NORMON 250 mg IV, 500 mg IV y 1 g IV también pueden inyectarse por vía intramuscular; en caso de administrarse por esta vía debe tenerse en cuenta que la administración muscular es dolorosa, por lo tanto se recomienda la aplicación con lidocaína al 1% (ya incorporada en CEFOTAXIMA NORMON 1 g IM).

Para la administración intramuscular se disuelve el contenido del vial en los 4 ml de disolvente de la ampolla que lo acompaña (agua para inyección con lidocaína clorhidrato al 1%). La solución recién

preparada se inyecta por vía intraglútea profunda. Dado que no se recomienda poner más que 1 g en cada glúteo al día, cuando la dosis diaria que se precise sea mayor de 2 g se utilizará la dosificación de 1 g por vía intravenosa, ya que CEFOTAXIMA NORMON 1 g IM lleva lidocaína en el disolvente.

Cuando la dosis total diaria supere los 2 g, la vía de administración a emplear es la intravenosa.

No se recomienda el empleo de la vía intramuscular para las infecciones graves.

4.3. Contraindicaciones

Cefotaxima está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas o cualquiera de los componentes contenidos en la formulación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar tratamiento con cefotaxima debe investigarse la posible existencia de antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos beta-lactámicos. En los casos de hipersensibilidad a la penicilina, debe considerarse la posibilidad de una alergia cruzada.

Si ocurriera alguna reacción de hipersensibilidad grave se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con cefotaxima y se instaurará el tratamiento adecuado.

El tratamiento con cefalosporinas, incluyendo la cefotaxima, puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, entre ellos, *C. difficile*, responsable del cuadro de colitis pseudomembranosa. Debe efectuarse un diagnóstico diferencial en pacientes que presenten diarrea mientras reciben tratamiento con cefotaxima. Si se confirma la colitis pseudomembranosa, se debe suspender el tratamiento con cefotaxima y si fuese necesario, se adoptarán medidas de soporte hidroelectrolítico, proteinoterapia y tratamiento antibiótico adecuado.

También puede producirse el sobrecrecimiento de microorganismos como *Candida* spp., responsable de la aparición de vulvovaginitis.

En los tratamientos prolongados con cefotaxima puede producirse granulopenia y más raramente agranulocitosis. Por este motivo, en el caso de que la duración del tratamiento supere 7 días se deben efectuar controles analíticos hematológicos. Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica

Las alteraciones hepáticas pueden provocar variaciones en los valores de aclaramiento de cefotaxima y de su metabolito, pero, en general, no se considera necesario el reajuste de la dosis.

Advertencias:

CEFOTAXIMA NORMON 1 g IM contiene lidocaína para aumentar la tolerancia local de la administración intramuscular, por lo que no debe emplearse vía intravenosa ni en pacientes con historial de hipersensibilidad a la lidocaína.

Uso en deportistas: CEFOTAXIMA NORMON 1 g IM contiene lidocaína que puede producir un resultado positivo en controles de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de dosis elevadas de cefotaxima y diuréticos potentes puede producir alteraciones en la función renal.

La administración concomitante de cefotaxima y aminoglucósidos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

Probenecid compite con cefotaxima en la secreción tubular renal, hecho que prolonga y eleva las concentraciones plasmáticas de cefotaxima y su metabolito desacetilado.

Interferencias con pruebas de laboratorio:

De forma similar a lo que sucede con otras cefalosporinas, cefotaxima puede determinar la positividad de la prueba de Coombs directa.

La determinación de glucosa en orina por métodos de reducción puede dar falsos positivos.

4.6. Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos de la cefotaxima en mujeres embarazadas, por lo que únicamente se les administrará a embarazadas si el beneficio supera al riesgo.

Cefotaxima se excreta en baja concentración a través de leche materna, por lo que debería utilizarse con precaución en mujeres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Cefotaxima, por lo general, no altera la capacidad de conducir vehículos o de manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Frecuentes:

- Reacciones locales como flebitis y dolor en el lugar de inyección, que pueden minimizarse administrando el medicamento más lentamente.
- Reacciones de hipersensibilidad: exantemas urticantes, fiebre medicamentosa y reacciones agudas graves de hipersensibilidad (anafilaxia). Muy raramente se han presentado casos de shock anafiláctico.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, colitis y diarrea. En ciertos casos puede producirse colitis pseudomembranosa.

Infrecuentes:

- Trastornos cardiacos: en ocasiones se han descrito arritmias potencialmente mortales tras la infusión de bolus de cefotaxima en una vía central.
- Trastornos hematológicos: se han descrito casos de trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, y en tratamientos prolongados pueden producirse granulocitopenia y agranulocitosis.
- Trastornos genitourinarios: candidiasis.

- Trastornos hepáticos: elevaciones transitorias de los niveles séricos de SGOT, SGPT y fosfatasa alcalina.

Ocasionales:

- Trastornos renales: al igual que otras cefalosporinas se han observado aumentos transitorios del nitrógeno ureico.

4.9. Sobredosificación

Se han descrito casos de sobredosificación en niños (hasta 10 veces la dosis recomendada) en ninguno de los cuales se observaron efectos secundarios o síntomas inusuales, clínicamente detectables.

De producirse intoxicación, el tratamiento será sintomático y según criterio facultativo. Cefotaxima se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: J01D

Cefotaxima es una cefalosporina semisintética dotada de acción bactericida, gracias a la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.

Los puntos críticos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) que separan los microorganismos en sensibles, intermedios y resistentes, son los siguientes:

- sensibles: CMI <16 µg/ml
- intermedios: CMI de 16-64 µg/ml
- resistentes: CMI > 64 µg/ml

La cefotaxima es normalmente activa frente a:

Aerobios Gram-positivos:
Staphilococcus meticilin-sensibles
Streptococcus spp. (incluyendo *S. pyogenes, S. agalactiae, S. pneumoniae*).

Aerobios Gram-positivos:
Escherichia coli
Citrobacter spp.
Kleibsiellas spp.
Enterobacter aerogenes
Serratia marcescens
Proteus spp.
Haemophilus influenzae
Neisseria gonorrhoae (incluyendo cepas productoras de penicilinasa)
Neisseria meningitidis

Moraxella catarrhalis
Pseudomona aeruginosa (la actividad in vitro de cefotaxima frente a Psudomona aeruginosa es variable)

Anaerobios:
Bacteroides spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Fusobacterium spp.

Son resistentes a la cefotaxima los siguientes gérmenes:
Streptococcus meticilin-resistentes
Streptococcus faecalis
Clostridium difficile

La cefotaxima es generalmente resistente a la hidrólisis por β-lactamasas tipo I, II, III, IV y V y a la mayoría de las penicilinasas producidas por *S. aureus*. Sin embargo, las β-lactamasas producidas por *B. fragilis* y *P. vulgaris* pueden hidrolizar la cefotaxima lentamente. Así mismo, cefotaxima puede ser inactivada por β-lactamasas producidas por algunas cepas de *Citrobacter, Enterobacter, Pseudomonas* y *Serratia.*

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo. Se debería obtener información local de las resistencias sobre especies seleccionadas, sobre todo cuando se trate de infecciones graves. La información previa sólo proporciona una idea aproximada de la probabilidad que el microorganismo sea susceptible a cefotaxima.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Tras la administración intramuscular, cefotaxima se absorbe rápidamente alcanzando niveles plasmáticos máximos de 12 y 25 µg/ml en los 30 minutos siguientes a la administración de 0,5 y 1 mg del fármaco, respectivamente.

Cuando la administración de cefotaxima se realiza por vía intravenosa (dosis de 0,5, 1 g y 2 g), las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas son de 38, 102 y 215 µg por ml, respectivamente. Pasadas 4 horas de dicha administración, las concentraciones del fármaco en sangre oscilan entre 1 y 3 µg/ml.

Distribución: Cefotaxima y desacetilcefotaxima se distribuyen ampliamente por fluidos y tejidos corporales; de forma particular, cuando las meninges están inflamadas, también se alcanzan concentraciones terapéuticas en el líquido cefaloraquídeo. Cefotaxima puede atravesar la placenta. Cerca del 40% del fármaco, circula en sangre unido a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Cefotaxima sufre metabolismo parcial hepático, dando lugar principalmente a desacetilcefotaxima.

Eliminación: Cefotaxima y sus metabolitos son eliminados, principalmente, vía renal recuperándose en orina entre un 40 y 60% de la dosis administrada, de forma inalterada y más del 20% en forma de desacetilcefotaxima en las 24 horas siguientes a la administración.

Cefotaxima posee una semivida de eliminación aproximada de 1 hora y su metabolito activo, desacetilcefotaxima de cerca de 1,5 horas; en neonatos y en pacientes con insuficiencia renal grave, los valores de este parámetro se hallan incrementados, especialmente los relativos al metabolito, por lo que puede ser preciso reducir la dosis.

Cefotaxima y sus metabolitos pueden ser eliminados por hemodiálisis.

Se han hallado concentraciones en bilis de cefotaxima y desacetilcefotaxima relativamente elevadas. Cerca de un 20% de la dosis se recupera en heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de teratogenia y sobre la función reproductora en ratas, ratones y conejos.

No se observaron efectos tóxicos sobre la función reproductora. No se observaron efectos teratogénicos en ratas ni ratones cuando las dosis administradas eran $\leq$ 1.200 mg/Kg y día. En conejos la interpretación de los estudios teratogénicos fue imposible debido a la toxicidad maternal. 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 período 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.

Los estudios en animales y los ensayos in vitro realizados indican que cefotaxima no es mutagénica. No se han realizado estudios concluyentes que evalúen el potencial carcinogénico de cefotaxima.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Cada ampolla de disolvente contiene agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 ºC.

El período de validez máximo una vez reconstituido el inyectable es de 24 horas si se mantiene entre 2 ºC y 8 ºC y de 8 horas a temperatura ambiente.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

CEFOTAXIMA NORMON 250 mg IV: 1 vial de vidrio transparente con cefotaxima sódica equivalente a 250 mg de cefotaxima y 1 ampolla de disolvente de 2 ml y envases clínicos conteniendo 100 viales y 100 ampollas de disolvente.

CEFOTAXIMA NORMON 500 mg IV: 1 vial de vidrio transparente con cefotaxima sódica equivalente a 500 mg de cefotaxima y 1 ampolla de disolvente de 2 ml y envases clínicos conteniendo 100 viales y 100 ampollas de disolvente.

CEFOTAXIMA NORMON 1 g IV: 1 vial de vidrio transparente con cefotaxima sódica equivalente a 1 g de cefotaxima y 1 ampolla de disolvente de 4 ml y envases clínicos conteniendo 100 viales y 100 ampollas de disolvente.

CEFOTAXIMA NORMON 1 g IM: 1 vial de vidrio transparente con cefotaxima sódica equivalente a 1 g de cefotaxima y 1 ampolla de disolvente de 4 ml con 40 mg de lidocaína clorhidrato y envases clínicos conteniendo 100 viales y 100 ampollas de disolvente.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Cefotaxima en polvo debe ser reconstituída antes de su uso.

7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760-Tres Cantos

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CEFOTAXIMA NORMON 250 mg IV: Nº de Registro: 57.723
CEFOTAXIMA NORMON 500 mg IV: Nº de Registro: 57.722
CEFOTAXIMA NORMON 1 g IV: Nº de Registro: 57.720
CEFOTAXIMA NORMON 1 g IM: Nº de Registro: 57.721

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

CEFOTAXIMA NORMON 250 mg IV: Marzo de 1989
CEFOTAXIMA NORMON 500 mg IV: Marzo de 1989
CEFOTAXIMA NORMON 1 g IV: Marzo de 1989
CEFOTAXIMA NORMON 1 g IM: Abril de 1989

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2002.