

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valoran 1 g Polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Valoran 2 g Polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipiente con efecto conocido: sodio.

Cada vial de Valoran 1 g contiene aproximadamente 48 mg (2,09 mmol) de sodio.

Cada vial de Valoran 2 g contiene aproximadamente 96 mg (4,18 mmol) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión

El polvo es de un color blanco o ligeramente amarillo y, cuando está reconstituido con agua para preparaciones inyectables, da una solución de color pajizo. Cualquier variación en la intensidad del color de la solución recién preparada no es indicativa de un cambio en la potencia o la seguridad.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones graves causadas por microorganismos patógenos sensibles a cefotaxima (ver sección 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,
- infecciones ginecológicas, incluida gonorrea,
- infecciones abdominales (incluida peritonitis),
- meningitis,
- enfermedad de Lyme (especialmente en estadios II y III),
- sepsis,
- endocarditis.

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

Adolescentes y niños mayores de 12 años

La experiencia clínica demuestra que cefotaxima deberá administrarse 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 severas, la dosis diaria puede aumentarse hasta a 12 g. La dosis diaria hasta 6 g puede repartirse en al menos dos dosis fraccionadas administradas cada 12 horas. Las dosis diarias mayores deben repartirse en al menos de 3 a 4 dosis fraccionadas administradas cada 8 o 6 horas.

La tabla siguiente puede considerarse 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 hasta 12 años 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 deben excederse dosis de 50 mg de cefotaxima por kilogramo de peso corporal al día, teniendo en cuenta su función renal inmadura.

Recomendaciones especiales de administración

Gonorrea

Para el tratamiento de la gonorrea 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, puede repetirse 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, debe controlarse 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.

Posología en la disfunción 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 debe administrarse 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

Para inyección i.v., disolver 1 g de cefotaxima en al menos 4 ml y 2 g de cefotaxima en al menos 10 ml de agua para preparaciones inyectables y, a continuación, inyectar directamente en la vena durante un periodo de 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, disolver 1 o 2 g de cefotaxima en 40 y 50 ml de agua para preparaciones inyectables o una solución para perfusión compatible, y después perfundir por vía i.v. durante unos 20 minutos.

Para una perfusión intravenosa lenta, disolver 2 g de cefotaxima en 100 ml de solución isotónica de cloruro sódico o una solución glucosada y, a continuación, perfundir por vía i.v. durante un periodo de 50 a 60 minutos. Para la solución, puede utilizarse otra solución para perfusión compatible (p. ej., solución de lactato de sodio, solución de Ringer).

Inyección intramuscular

Para inyección intramuscular, disolver 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 i.m. puede evitarse disolviendo 1 g de cefotaxima en 4 ml de solución de lidocaína al 1 %. Debe evitarse la inyección intravascular, dado que la lidocaína administrada por vía intravascular puede causar inquietud, taquicardia, anomalías de la conducción, vómitos y confusiones. El compuesto de cefotaxima y lidocaína no debe administrarse 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 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 i.v.
La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad.

Valoran 2 g no debe administrarse por vía intramuscular.

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, Valoran está contraindicado en caso de que 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).

Debe procederse 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), cefotaxima debería usarse también con especial precaución, dado que en estos casos el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves es mayor.

Reacciones ampollosas graves

Se han notificado con cefotaxima casos de reacciones cutáneas ampollosas graves como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8).

Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico antes de continuar con el tratamiento si se producen reacciones cutáneas o mucosas.

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 puede confirmarse 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 deben administrarse

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, deben realizarse 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). Debe aconsejarse 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.

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 debe monitorizarse en estos pacientes, en los pacientes ancianos 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, debe respetarse 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

Valoran 1 g contiene aproximadamente 48 mg (2,09 mmol) de sodio por dosis, equivalente a un 2,4 % del consumo máximo diario recomendado por la OMS, de 2 g de sodio en el caso de adultos.

Valoran 2 g contiene aproximadamente 96 mg (4,18 mmol) de sodio por dosis, equivalente a un 4,8 % del consumo máximo diario recomendado por la OMS, de 2 g de sodio en el caso de adultos.

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 otra 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 pueden descartarse 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, debe valorarse 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 secciones 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

<i>Clasificación de órganos del sistema</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	Hepatitis ¹ (posiblemente con ictericia)

<i>Clasificación de órganos del sistema</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>
			fosfatasa alcalina) o bilirrubina ⁴	
<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 (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 i.m.: 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, mioclonos, 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, mioclonos, 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, deben adoptarse 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 inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo patógeno.

Resistencia

La resistencia a cefotaxima puede deberse a los siguientes mecanismos:

- Inactivación por beta-lactamasas: La cefotaxima puede ser hidrolizada por ciertas beta-lactamasas, especialmente por beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs), que pueden encontrarse en cepas de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*, o beta-lactamasas codificadas cromosómicamente o constitutivas del tipo AmpC, que pueden detectarse 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 estafilococos 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 inhibitoras mínimas para patógenos sensibles y resistentes:

Puntos de corte de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patógeno	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	1	1
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupos A, B, C, G) ²	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
Límites específicos con independencia de la especie ³ *	≤1 mg/l ³	>2 mg/l ³

¹Los resultados del antibiograma para las especies del género *Staphylococcus* proceden de las pruebas realizadas con oxacilina o cefoxitina. Los estafilococos resistentes a meticilina (oxacilina) se consideran resistentes con independencia de los resultados del antibiograma.

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

³Los valores se refieren a una dosis intravenosa diaria de 3 × 1 g y una dosis máxima de al menos 3 × 2 g.

*Basado principalmente en la farmacocinética sérica.

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 severas. 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

Aerobios

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

Aerobios

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

La cefotaxima y la 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 i.v. 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

La toxicidad de cefotaxima es muy baja. Dependiendo de la especie, la DL₅₀ por vía i.v. varía en los experimentos en animales. En ratones y ratas, es de 9 a 11 g/kg de peso corporal. Cuando se administra por vía subcutánea, los valores de la DL₅₀ para ratones y ratas de 7 días de edad son de 6,1 a 7,4 g/kg de peso corporal, y para ratones hembra 18,7 g/kg de peso corporal.

Potencial mutágeno

Los estudios in vivo en la médula ósea de ratas y ratones no indicaron un potencial mutágeno de cefotaxima.

Toxicidad para la reproducción

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 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. La fertilidad de los animales expuestos no se vio alterada.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

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 4.2.

Incompatibilidad con otros antibióticos

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

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado

2 años.

Solución reconstituida

24 horas.

La estabilidad en uso química y física se ha demostrado durante 24 horas a 2°C-8°C. Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no es utilizado inmediatamente, los tiempos de almacenamiento tras la reconstitución y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

Cefotaxima también es compatible con lidocaína al 1 %, pero se deben usar soluciones recién preparadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial cerrado

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Valoran 1 g se presenta en viales transparentes de vidrio de tipo I, con una capacidad nominal de 10 ml, precintados con un tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio.

Valoran 2 g se presenta en viales transparentes de vidrio de tipo I, con una capacidad nominal de 15 ml, precintados con un tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio.

Los viales se incluyen en cajas de 1, 10, 50 o 100 con un prospecto.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Compatibilidad

Cefotaxima es compatible con:

- cloruro de sodio 9 mg/ml;
- glucosa 50 mg/ml;
- lactato de Ringer;
- cloruro de sodio 9 mg/ml% + glucosa 50 mg/ml,
- solución de lidocaína 10 mg/ml.

Cefotaxima también es compatible con una perfusión de metronidazol (500 mg/100 ml) y ambos mantendrán su potencia cuando permanecen refrigerados (2°C-8°C) durante un máximo de 24 horas.

Se deben usar técnicas asépticas para reconstituir la solución.
La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente.

Instrucciones para la preparación de la solución inyectable/para perfusión

Valoran 1 g

Para inyección i.m., disolver 1 g de cefotaxima en 4 ml de agua para preparaciones inyectables o solución de lidocaína al 1 %.

Para inyección i.v., disolver 1 g de cefotaxima como mínimo en 4 ml de agua para preparaciones inyectables.

Para perfusión intravenosa rápida, disolver 1 g de cefotaxima en 40-50 ml de agua para preparaciones inyectables o una solución para perfusión compatible.

Valoran 2 g

Para inyección i.v., disolver 2 g de cefotaxima como mínimo en 10 ml de agua para preparaciones inyectables.

Para perfusión intravenosa rápida, disolver 2 g de cefotaxima en 40-50 ml de agua para preparaciones inyectables o una solución para perfusión compatible.

Para perfusión intravenosa lenta, disolver 2 g de cefotaxima en 100 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o de glucosa o en otra solución para perfusión compatible (p. ej., solución de lactado de sodio, solución de Ringer).

Valoran 2 g no debe administrarse por vía intramuscular.

La eliminación de la solución residual de antibiótico y de todos los materiales que se hayan utilizado para su administración se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2018