



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CEFOTAXIMA COMBINO PHARM 250 mg EFG
CEFOTAXIMA COMBINO PHARM 500 mg EFG
CEFOTAXIMA COMBINO PHARM 1 g IV EFG
CEFOTAXIMA COMBINO PHARM 1 g IM EFG
CEFOTAXIMA COMBINO PHARM 2 g EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Cefotaxima (sódica) (DCI).....250 mg.....500 mg.....1 g.....2 g

Cada ampolla de disolvente contiene:

Agua para inyección.....2 ml.....2 ml.....4 ml.....10 ml

Clorhidrato de lidocaína.....40 mg

(sólo para CEFOTAXIMA COMBINO PHARM 1 g intramuscular)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Inyectable. Polvo para inyección en vial más ampolla de disolvente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 *Indicaciones terapéuticas:*

Cefotaxima está indicada en el tratamiento de infecciones simples o mixtas producidas por gérmenes grampositivos y gramnegativos sensibles a Cefotaxima, tales como infecciones:

- de las vías respiratorias
- renales
- de las vías urinarias eferentes
- sepsis
- endocarditis
- meningitis
- óseas
- de las articulaciones
- de tejidos blandos
- de piel
- cavidad abdominal (peritonitis, infecciones de las vías biliares y del tracto gastrointestinal)
- otorrinolaringológicas
- quemaduras o heridas infectadas
- de órganos genitales, ginecológicas u obstétricas

Es de destacar especialmente su actividad frente a bacterias gramnegativas.

Es recomendable realizar un antibiograma previo inicio de la terapia con este medicamento; no obstante, puede iniciarse el tratamiento antes de conocerse los resultados del antibiograma, en los casos que se precise y que el cuadro clínico permita sospechar de una infección por gérmenes sensibles a cefotaxima. Si la infección es grave y con riesgo vital, es recomendable instaurar de inmediato un tratamiento combinado con cefotaxima y aminoglicósidos. Ambos medicamentos deben de ser administrados por separado y bajo un riguroso control de la función renal; las dosis de éstos se establecerán en función de la



gravedad de la infección y el estado general del paciente. En infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* puede recomendarse la administración de cefotaxima junto con otros antibióticos activos frente a *este* microorganismo.

4.2 Posología y forma de administración:

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

Adultos y niños mayores de 12 años: A excepción de distinto criterio médico, la pauta posológica a seguir es de 1 g de cefotaxima cada 12 horas. En casos graves puede aumentarse la dosis diaria hasta 12 g. 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 penicilasa como si no. Cuando las infecciones estén causadas por cepas muy resistentes, se administrará 1 g de cefotaxima por vía intramuscular. En todos los casos deberá descartarse previamente la presencia de lúes.

Tipo de infección	Dosis individual	Intervalo	Dosis total diaria
Infecciones en las que se puede identificar o sospechar un germen sensible	1 g	12 horas	2 g
Infecciones en las que se puede identificar o sospechar la presencia de diversos gérmenes de mediana o alta sensibilidad	2g	12 horas	4 g
Infecciones bacterianas confusas, no localizables y estados con riesgo vital	2-3 g	6-8 horas	6-8-12 g

Lactantes y niños menores de 12 años: En función de la gravedad de la infección, 50-100 mg/kg/día (en lactantes hasta 150 mg/kg/día) repartidos en dosis idénticas, en intervalos de 6 a 12 horas. En casos aislados, con riesgo vital, se han administrado 150 mg/Kg/día (en lactantes hasta 200 mg/Kg/día), no habiéndose hallado manifestaciones de intolerancia.

Prematuros: No administrar dosis diarias superiores a los 50 mg/Kg ya que la función de aclaramiento renal todavía no ha madurado plenamente.

Insuficiencia renal: Sólo en los casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior o igual a 5 ml/min), se precisa reducir la dosis de cefotaxima a la mitad de la habitual. En pacientes hemodializados el tratamiento con 1 g de cefotaxima al final de cada sesión de diálisis y repetido cada 24 horas, suele ser eficaz en la mayoría de las infecciones graves.

4.2.2 Forma de administración

Cefotaxima de 250 mg, 500 mg, 1 g y 2 g se administra por vía intravenosa lenta en 3 a 5 minutos, previa dilución en 2, 4 ó 10 ml de disolvente, directamente en vena o a través del extremo distal del tubo infusor, previo pinzamiento del mismo.

Cefotaxima 250 mg, 500 mg, 1 g pueden inyectarse asimismo por vía intramuscular; en caso de administrarse por esta vía debe tenerse en cuenta que la administración intramuscular es dolorosa, por lo tanto se recomienda la aplicación en este caso con lidocaína al 1% (ya incorporada en el envase de 1g IM).



En caso de que se precisen dosis elevadas, puede administrarse en infusión. Para infusión rápida se disuelven 2 g de cefotaxima en 40 ml de agua para inyección o de una solución habitual para perfusión y se infunde en unos 20 minutos. Para la infusión gota a gota se disuelven 2 g de cefotaxima en 100 ml de solución salina isotónica o solución glucosada y se infunde en 50-60 minutos. Pueden emplearse también otras soluciones para infusiones usuales.

No deberá utilizarse solución de bicarbonato sódico. Los tratamientos deberán prolongarse siempre, como mínimo, hasta 3 días después de haberse conseguido la apirexia.

En la terapéutica combinada con cefotaxima y otros antibióticos, la administración de los dos preparados no debe efectuarse conjuntamente con la misma jeringa o solución de perfusión, sino por separado.

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 clorhidrato de lidocaína al 1%). La solución recién preparada se inyecta por vía intraglútea profunda. Dado que no se recomienda poner más que 1 gramo en cada glúteo al día, cuando la dosis diaria que se precise sea mayor de 2 g se utilizará la dosificación de 1 g para vía intravenosa, ya que cefotaxima 1 g intramuscular lleva lidocaína en el disolvente.

4.3 Contraindicaciones:

Cefotaxima está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas. En los casos de hipersensibilidad a la penicilina, debe considerarse la posibilidad de una alergia cruzada. Debe administrarse con precaución en pacientes con fondo alérgico anterior, fundamentalmente medicamentoso.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

En caso de producirse una diarrea intensa y duradera se sospechará de una colitis pseudomembranosa, la cual puede llegar a poner en peligro la vida del paciente, por lo cual debe suspenderse de inmediato la cefotaxima e instaurar una terapia adecuada (dosis de 250 mg de vancomicina, cuatro veces al día). En tal situación, los tratamientos con antiperistálticos, están contraindicados.

En pacientes que siguen una terapia prolongada con cefotaxima, pueden aparecer sobreinfecciones por gérmenes no sensibles (por ejemplo: cándidas, enterococos).

Cefotaxima 1 g intramuscular 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 1g intramuscular contiene un componente (lidocaína) que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Precauciones de empleo:

Las soluciones preparadas mantienen su actividad durante 24 horas si se conservan en frigorífico. Sin embargo, en los casos que cefotaxima se administre por vía intravenosa, se recomienda utilizar soluciones recién preparadas, las cuales presentan una coloración ligeramente amarilla que no influye en la actividad del antibiótico ni en su tolerancia. Nunca deben administrarse soluciones de color amarillo pardo o marrón.

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.



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 que podrán evitarse mediante el empleo de métodos enzimáticos.

4.6 Embarazo y Lactancia:

No está demostrada la inocuidad del uso de este producto durante el embarazo y la lactancia, por lo cual sólo se empleará en circunstancias excepcionales, valorando siempre la relación beneficio-riesgo de su administración.

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:

Locales:

En algunos casos se han producido reacciones inflamatorias de la pared venosa y dolor en el lugar de inyección que pueden evitarse administrando el medicamento con más lentitud (3 a 5 minutos).

Generales:

- Reacciones de hipersensibilidad: de forma similar a lo que ocurre con el resto de cefalosporinas pueden producirse reacciones cutáneas alérgicas tales como exantemas urticantes, fiebre medicamentosa y reacciones agudas severas de hipersensibilidad (anafilaxia). Muy raramente se han presentado casos de shock anafiláctico que se manifiestan, en general, antes de la media hora tras haber administrado el antibiótico; estos casos precisan la instauración inmediata de las siguientes medidas: decúbito lateral, mantener libres las vías respiratorias, respiración artificial, administración de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina, isoproterenol), administración intravenosa de dosis elevadas de corticoides.
- Cuadro hemático, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.



Al igual que otros antibióticos beta-lactámicos, los pacientes tratados con cefotaxima, especialmente los que han seguido una terapia prolongada, pueden manifestar granulocitopenia y más raramente agranulocitosis. Por este motivo, en el caso de que la duración del tratamiento supere 7 días se deben efectuar controles analíticos del cuadro hemático. Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica.

- Función hepática: elevaciones pasajeras de los niveles enzimáticos séricos de SGOT, SGPT y fosfatasa alcalina.

- Función renal: al igual que otras cefalosporinas se han observado aumentos transitorios del nitrógeno uréico.

- Aparato digestivo: náuseas, vómitos, colitis y diarrea.

4.9 Sobredosificación:

Se han descrito casos de sobredosificación en niños (hasta 10 veces la dosis recomendada) en ninguno de los cuales no se observaron efectos secundarios o síntomas inusuales, clínicamente detectables.

De producirse intoxicación, el tratamiento será sintomático y según criterio facultativo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas:

Cefotaxima es una cefalosporina semisintética dotada de acción bactericida. Su espectro de acción abarca bacterias grampositivas y gramnegativas. Se ha demostrado su actividad, mediante pruebas *in vitro*, frente a estafilococos (incluidos los penicilinaresistentes), estreptococos (*Streptococcus faecalis* es poco sensible), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Klebsiellas*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia*, *Proteus* (indolpositivos e indolnegativos), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Clostridium*, *Proteus inconstans*, *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*.

Menos sensibles: *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacteroides fragilis*.

5.2 Propiedades farmacocinéticas:

Tras la administración vía 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 1g del fármaco, respectivamente.

Cuando la administración de cefotaxima se realiza por vía intravenosa (dosis de 0.5 g, 1 g y 2 g), las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de forma inmediata y 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.

Cefotaxima posee una vida media aproximada de 1 hora y su metabolito activo, desacetilcefotaxima, cerca de 1,5 horas. En neonatos y pacientes con fallo renal grave, los valores de este parámetro se hallan incrementados, especialmente los relativos al metabolito, por lo cual puede ser preciso reducir la dosis. 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.

Cerca del 40% del fármaco, circula en sangre unido a proteínas plasmáticas.

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 cefalorraquídeo. Cefotaxima puede atravesar la placenta y es excretado, en baja concentración, a través de la leche materna.

Después del metabolismo parcial, que tiene lugar en el hígado, desacetilcefotaxima y sus principales 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. Probenecid compite con cefotaxima en la secreción tubular renal, hecho que prolonga y eleva las concentraciones plasmáticas de cefotaxima y su metabolito desacetilado. Cefotaxima y sus metabolitos son susceptibles de 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 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.

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:

Ampolla de disolvente con agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades:

Cefotaxima sódica es incompatible con solución de bicarbonato sódico.

No se recomienda la administración simultánea de este medicamento y aminoglicósidos o metronidazol en la misma jeringa o equipo de perfusión.

6.3 Período de validez:

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez reconstituida la solución, guardarla en el refrigerador, en estas condiciones el preparado conserva sus propiedades durante veinticuatro horas.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente:

Vial de vidrio transparente con cefotaxima sódica equivalente a 250 mg, 500 mg, 1 g y 2 g de cefotaxima, respectivamente.

Ampolla de disolvente con agua para inyección.

La ampolla de disolvente para la presentación de 1 g para administración intramuscular contiene solución de clorhidrato de lidocaína al 1%.

Cada especialidad se presenta en dos formatos:

- Envase con un vial y una ampolla.
- Envase clínico con 100 viales y 100 ampollas de disolvente, en todos los casos menos CEFOTAXIMA COMBINO PHARM 2 g cuyo envase clínico contiene 50 viales + 50 ampollas de disolvente.

6.6 Instrucciones de uso / manipulación:

La administración de Cefotaxima Combino Pharm 250 mg, 500 mg, 1 g y 2 g se realizará por vía intravenosa lenta (de 3 a 5 minutos), mediante dilución previa con la cantidad apropiada de disolvente. Se inyectará directamente en la vena o a través del tubo distal infusor, previo pinzamiento del mismo.

Para la administración intramuscular, disolver el contenido del vial (1 g) en los 4 ml de disolvente de la ampolla que lo acompaña. La solución recién preparada se inyecta profundamente en la región glútea. Se desaconseja administrar dosis diarias superiores a 1 g, en cada glúteo.

Bajo ningún concepto deben administrarse soluciones de color amarillo pardo o marrón.

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

COMBINO PHARM, S.L. c/ Fructuós Gelabert, 6-8. 08970 Sant Joan Despí, Barcelona