

RESUMO DAS CARACTERISTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fotaxil 1 g pó para solução injetável ou para perfusão
Fotaxil 2 g pó para solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 1 g de cefotaxima (como cefotaxima sódica).
Cada frasco contém 2 g de cefotaxima (como cefotaxima sódica).

Excipiente com efeito conhecido: sódio

Cada frasco com 1 g de cefotaxima contém aproximadamente 48 mg (2,09 mmol) de sódio.

Cada frasco com 2 g de cefotaxima contém aproximadamente 98 mg (4,18 mmol) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável ou para perfusão

Fotaxil é um pó branco a amarelado e, após reconstituição com água para preparações injetáveis, forma-se uma solução amarelada. Qualquer alteração na intensidade da cor após a preparação, não é indicativa de mudança na potência ou segurança do medicamento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fotaxil destina-se ao tratamento de infeções graves causadas por agentes sensíveis à cefotaxima (ver secção 5.1):

- infeções das vias respiratórias,
- infeções em ORL,
- infeções dos rins e das vias urinárias,
- infeções dos tecidos moles e da pele,
- infeções dos ossos e das articulações,
- infeções dos órgãos genitais, incluindo gonorreia,
- infeções da região abdominal, incluindo peritonite,
- meningite,
- doença de Lyme (em particular, fases II e III),
- sépsis,
- endocardite.

Deve ter-se em consideração as orientações nacionais e/ou locais sobre o uso apropriado de antibióticos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos

A experiência clínica tem demonstrado que em infecções graves e complexas, a cefotaxima deve ser administrada por via intravenosa. Adultos e adolescentes (> 12 anos de idade) recebem, em geral, 1 g de cefotaxima, cada 12 horas. Em casos graves, a dose diária pode ser aumentada até 12 g. Doses diárias até 6 g podem ser divididas em, pelo menos, duas administrações individuais em intervalos de 12 horas. Doses diárias superiores devem ser divididas em, pelo menos, 3 a 4 administrações individuais em intervalos de 8 ou 6 horas, respetivamente.

A tabela seguinte pode servir como guia para as posologias:

Tipo de infeção	Dose única de cefotaxima	Intervalo da dose	Dose diária de cefotaxima
Infeções típicas, existência de bactérias sensíveis provada ou sob suspeita	1 g	12 h	2 g
Infeções, existência de várias bactérias com elevada ou média sensibilidade provada ou sob suspeita	2 g	12 h	4 g
Doenças bacterianas não esclarecidas, não localizáveis e doente em estado crítico	2-3 g	8 h até 6 h até 4 h	6 g até 8 g até 12 g

População pediátrica

Bebés e crianças até 12 anos recebem 50 a 100 mg de cefotaxima por quilograma de peso corporal por dia, de acordo, com a gravidade da infeção (até 150 mg), administrado em doses únicas iguais com intervalo de administração de 12 (a 6) horas.

Em casos individuais, especialmente em situações de risco de vida, pode ser necessário aumentar a dose diária para 200 mg de cefotaxima por quilogramas de peso corporal.

Bebés prematuros não devem exceder doses de 50 mg de cefotaxima por quilograma do peso corporal por dia, devido à depuração renal não estar completamente desenvolvida.

Recomendações especiais de dosagem

Gonorreia

Para o tratamento de gonorreia em adultos, administra-se uma dose única por via intramuscular de 500 mg. Quando as infeções forem causadas por estirpes menos

sensíveis pode necessitar-se de aumentar a dose. Antes de iniciar o tratamento, deve verificar-se a sífilis.

Profilaxia da infeção pós-cirúrgica

Na profilaxia da infeção pós-cirúrgica, recomenda-se a administração de 1 a 2 g de cefotaxima, 30 a 60 minutos antes da intervenção. A mesma dosagem pode ser repetida, dependendo do risco de infeção.

Doença de Lyme

Existe uma dose diária de 6 g de cefotaxima (14 a 21 dias). A dose diária é normalmente dividida em 3 dosagens (2 g de cefotaxima, 3 vezes ao dia), mas em alguns casos poderá ser dividida em 2 dosagens (3 g de cefotaxima, 2 vezes ao dia). Estas doses têm por base observações de casos individuais e não ensaios clínicos controlados.

Terapêutica combinada

A terapêutica combinada de cefotaxima com aminoglicosídeos é indicada, na indisponibilidade de um antibiograma, em casos de risco de vida por infeções graves. A função renal deve ser monitorizada quando se utiliza a combinação com aminoglicosídeos.

Em caso de infeção por *Pseudomonas aeruginosa*, a terapêutica combinada com outros antibióticos eficazes contra *Pseudomonas* pode ser indicado.

Para a profilaxia da infeção em doentes com um sistema imunológico debilitado, a terapêutica combinada com outros antibióticos apropriados também pode ser adequada.

Insuficiência renal

Após a dose inicial normal, a dose de manutenção para doentes com depuração da creatinina inferior a 10 ml/minuto deve ser reduzida para metade da dose normal, mantendo o intervalo posológico.

Doentes em hemodiálise recebem 1 a 2 g de cefotaxima diariamente, dependendo da gravidade da infeção. No dia da hemodiálise, a cefotaxima deve ser administrada após a diálise.

Os doentes em diálise peritoneal recebem 1 a 2 g de cefotaxima diariamente, dependendo da gravidade da infeção. A cefotaxima não é eliminada pela diálise peritoneal.

Modo de administração

Injeção intravenosa

Para injeção intravenosa, a cefotaxima 1 g deve ser dissolvida em 4 ml de água para injetáveis, e a cefotaxima 2 g em pelo menos 10 ml, e deve ser injetada ao longo de um período de 3-5 minutos. Durante o período de pós-comercialização, foram notificados casos de arritmia potencialmente fatal em doentes que receberam administração intravenosa rápida através de um cateter venoso central (CVC) (ver também secção 4.4).

Perfusão intravenosa

Para perfusão intravenosa de curta duração, devem ser dissolvidas 1 g ou 2 g de cefotaxima em 40 a 50 ml de água para injetáveis ou noutra solução compatível e administrada como uma perfusão intravenosa de 20 minutos.

Numa perfusão intravenosa de longa duração, devem ser dissolvidas 2 g de cefotaxima em 100 ml de uma solução isotónica de cloreto de sódio ou de glucose. Após a preparação, a solução pode ser dada como uma perfusão intravenosa durante 50-60 minutos. Podem ser utilizadas outras soluções para perfusão compatíveis (como solução de lactato de sódio, solução de Ringer).

Injeção intramuscular

A cefotaxima 1 g deve ser dissolvida em 4 ml de água para injetáveis. A solução deve ser administrada por injeção intramuscular profunda. De modo a prevenir a dor da injeção, a cefotaxima 1 g pode ser dissolvida em 4 ml de cloridrato de lidocaína a 1%. As soluções com lidocaína não devem ser administradas por via intravenosa, pois podem levar a alguma agitação, taquicardia, movimentos anormais, vômitos e convulsões. A solução de cefotaxima com lidocaína não deve ser administrada a crianças com menos de 30 meses de idade. Deve ter-se em consideração a informação do folheto informativo para a preparação da solução com lidocaína.

É recomendável que não se administre mais de 4 ml em cada um dos lados. Se a dose diária total for superior a 2 g ou se a administração de cefotaxima ultrapassar as duas injeções por dia, deve optar-se pela administração intravenosa.

A duração do tratamento depende da evolução da doença.

Fotaxil 2 g não deve ser administrado por via intramuscular.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Devido ao risco de choque anafilático, a cefotaxima é contraindicada em reações de hipersensibilidade imediatas já conhecidas, reações graves de hipersensibilidade à cefotaxima ou a outras cefalosporinas, à penicilina ou outros antibióticos beta-lactâmicos.

A solução de cefotaxima com lidocaína não deve ser administrada a crianças com menos de 30 meses de idade. Deve ter-se em consideração a informação do folheto informativo para a preparação da solução com lidocaína.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações anafiláticas

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves (angioedema, broncoespasmo, choque anafilático), incluindo reações fatais, em doentes que receberam cefotaxima (ver secções 4.3 e 4.8). Se uma reação de hipersensibilidade ocorrer, o tratamento deverá ser interrompido e ser iniciado uma terapia adequada (terapia de choque).

Devem ser tomadas precauções especiais em doentes que tenham tido uma resposta anafilática à penicilina e outros antibióticos beta-lactâmicos, uma vez que pode ocorrer alergia cruzada (para contraindicações em reações conhecidas de hipersensibilidade, ver secção 4.3).

Em doentes com outros tipos de reações alérgicas (por exemplo, febre dos fenos ou asma brônquica), a cefotaxima também deve ser utilizada com especial cuidado, pois o risco de reações graves de hipersensibilidade aumenta nestes casos.

Reações cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) e reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem ser fatais ou potencialmente fatais, foram notificadas num contexto pós-comercialização em associação com o tratamento com cefotaxima.

No momento da prescrição, os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas das reações

cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, cefotaxima deve ser interrompida imediatamente. Se o doente tiver desenvolvido AGEP, SJS, TEN ou DRESS com a utilização de cefotaxima, o tratamento com cefotaxima não deve ser reiniciado e deve ser interrompido de forma permanente.

Nas crianças, a apresentação de uma erupção cutânea pode ser confundida com a infeção subjacente ou com um processo infeccioso alternativo, sendo que os médicos devem considerar a possibilidade de uma reação à cefotaxima em crianças que desenvolvam sintomas de erupção cutânea e febre durante o tratamento com cefotaxima.

Doença associada a *Clostridium difficile* (por exemplo, colite pseudomembranosa)

Diarreia, particularmente se severa e/ou persistente, que ocorra durante o tratamento ou nas primeiras semanas após o tratamento, pode ser sintoma de Doença Associada a *Clostridium difficile* (CDAD). A gravidade da CDAD pode variar de leve a fatal, e a sua forma mais grave é a colite pseudomembranosa.

O diagnóstico desta doença pode ser confirmado por endoscopia e/ou histologia. Se houver suspeita de um diagnóstico de colite pseudomembranosa, a cefotaxima deve ser interrompida imediatamente e deve ser iniciada sem demora uma terapêutica específica e apropriada (por exemplo, administração de antibióticos especiais/agentes de quimioterapia cuja eficácia foi clinicamente comprovada). Medicamentos que inibem o peristaltismo não devem ser administrados. A CDAD pode ser favorecida pela estase fecal.

Doenças do sangue

Leucopenia, neutropenia e, mais raramente, disfunção da medula óssea, pancitopenia ou

agranulocitose podem desenvolver-se durante o tratamento com cefotaxima, especialmente após a utilização prolongada. Para tratamentos de duração superior a 7-10 dias, devem ser realizados testes de sangue e em caso de alterações na contagem de células do sangue, o tratamento deve ser interrompido.

Foram relatados alguns casos de eosinofilia, trombocitopenia e anemia hemolítica, rapidamente reversíveis com interrupção do tratamento (ver secção 4.8).

Encefalopatia

Os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo a cefotaxima, podem resultar em encefalopatia, acompanhada por convulsões, confusão, comprometimento da consciência e movimentos anormais. Esta pode ocorrer sempre que mo, em casos de sobredosagem ou em doentes com insuficiência renal (ver secções 4.8 e 4.9). Os doentes devem ser

aconselhados a contactar o seu médico imediatamente antes de continuar o tratamento, caso tais reações ocorram. Em caso de convulsões, devem seguir-se os procedimentos de emergência habituais e o tratamento com cefotaxima deve ser interrompido após a avaliação do benefício/risco.

Insuficiência renal

A dosagem deve ser modificada de acordo com a depuração da creatinina calculada (ver secção 4.2).

Deve-se ter cuidado se a cefotaxima for administrada concomitantemente com aminoglicosídeos, probenecida ou outros medicamentos nefrotóxicos (ver secção 4.5). A função renal deve ser monitorizada nesses doentes, em idosos e naqueles com disfunção renal preexistente.

Precauções a ter com a administração

Durante o período de pós-comercialização, foram notificados casos de arritmia potencialmente fatal em alguns doentes que receberam administração intravenosa rápida de cefotaxima através de um cateter venoso central (CVC). O tempo recomendado para a injeção ou perfusão deve ser seguido (ver secção 4.2).

Monitorização

Como com qualquer antibiótico, a administração de cefotaxima (em especial durante longos períodos de tratamento) pode aumentar o número de agentes patogénicos resistentes ao medicamento utilizado. Deve estar-se alerta para os sinais de uma possível infeção subsequente. Estas infeções posteriores devem ser tratadas em conformidade.

A cefotaxima não é adequada para o tratamento da sífilis.

Não existem dados clínicos suficientes relativamente a infeções por *Salmonella typhi*, *Paratyphi A* e *Paratyphi B*.

Efeitos em testes laboratoriais

Como com outras cefalosporinas, obteve-se teste positivo de Coombs em alguns doentes tratados com cefotaxima. Este fenómeno pode interferir na tipificação do sangue. Testes de glucose urinária com agentes redutores não específicos também podem produzir resultados falso-positivos. Este fenómeno não ocorre quando um método específico da glucose-oxidase é usado.

Ingestão de sódio

Fotaxil 1 g contém aproximadamente 48 mg (2,09 mmol) de sódio por dose, equivalente a 2,4% da dose diária máxima adulta recomendada pela OMS de 2 g de sódio.

Fotaxil 2 g contém aproximadamente 96 mg (4,18 mmol) de sódio por dose, equivalente a 4,8% da dose diária máxima adulta recomendada pela OMS de 2 g de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros antibióticos

A cefotaxima não deve ser combinada com substâncias com ação bacteriostática (por exemplo, tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol ou sulfonamidas), visto ter sido

observado um efeito antagonista relativamente ao efeito antibacteriano in vitro. Pode ocorrer um efeito sinérgico em combinação com os aminoglicosídeos.

Medicamentos uricosúricos

O probenecide interfere com a secreção tubular renal da cefotaxima adiando a sua excreção e aumentando a sua concentração plasmática.

A administração simultânea de probenecida origina concentrações plasmáticas de cefotaxima maiores e mais prolongadas, através da inibição da depuração renal. Em doentes com função renal normal, não existe necessidade de reduzir a dose de cefotaxima, tendo em conta a sua amplitude terapêutica. Em doentes com compromisso renal pode ser necessário um ajuste de dose (ver secções 4.2 e 4.4).

Aminoglicosídeos e diuréticos

Durante a administração concomitante de cefalosporinas e medicamentos potencialmente nefrotóxicos (tais como aminoglicosídeos, polimixina B e colistina) ou diuréticos (como furosemida), tal como outras cefalosporinas, a função renal deve ser monitorizada, visto a nefrotoxicidade das substâncias referidas poder estar aumentada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança da cefotaxima não foi estabelecida durante a gravidez humana. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva.

No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

A cefotaxima atravessa a barreira placentária, portanto, não deve ser usada durante a gravidez, a menos que o benefício esperado supere qualquer potencial risco.

Amamentação

A cefotaxima passa para o leite materno humano.

É possível que surjam efeitos sobre a flora intestinal fisiológica dos bebés alimentados com leite materno, como diarreia, colonização por fungos leveduriformes e sensibilização da criança.

Portanto, deve-se tomar a decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base na experiência, a cefotaxima administrada em doses baixas a normais não tem influência na capacidade do doente para se concentrar e reagir adequadamente.

No caso de efeitos indesejáveis, como tonturas ou encefalopatia (associado a convulsões, confusão, comprometimento da consciência e dos movimentos), os doentes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas (ver também secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Desconhecidos (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) ¹
Infeções e infestações				Sobreinfecção (ver secção 4.9), por exemplo, candidíase oral ou vaginal
Doenças do sangue e do sistema linfático			Granulocitopenia, leucopenia, eosinofilia e trombocitopenia	Falha da medula óssea, pancitopenia, neutropenia, agranulocitose (ver secção 4.4), anemia hemolítica
Doenças do Sistema imunitário			Reação de Jarisch-Herxheimer ²	Reações anafiláticas, angioedema, broncospasmo, choque anafilático
Doenças do Sistema nervoso			Convulsões (ver secção 4.4).	Dor de cabeça, vertigens, encefalopatia (ver secção 4.4)
Cardiopatias				Taquicardia, arritmia após a injeção em bolus rápido através de cateter venoso central
Doenças gastrointestinais			Diarreia	Náuseas, vômitos, dor abdominal, enterocolite (também hemorrágico), Colite pseudomembranosa (ver secção 4.4)
Afeções hepatobiliares			Aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, γ -GT, fosfatase alcalina) e/ou	Hepatite ¹ (às vezes com icterícia)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Desconhecidos (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) ¹
			bilirrubina ⁴	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Exantema, prurido, urticária	Eritema multiforme, Síndrome Stevens-Johnson, necrólise tóxica epidérmica, pustulose exantemática generalizada aguda, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Queixas nas articulações (por exemplo, inchaço)		
Doenças renais e urinárias			Diminuição da função renal/aumento da creatinina e ureia (especialmente quando coprescrito com aminoglicosídeos)	Insuficiência renal aguda (ver secção 4.4), nefrite intersticial
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Administração intramuscular: Dor no local da injeção, endurecimento		Febre, reações inflamatórias no local da injeção, incluindo flebite/tromboflebite	Injeção intravenosa rápida: sensação de calor e vômitos.

¹Experiência pós-comercialização.

²No tratamento de infeções por bactérias espiroquetas (como doença de Lyme), pode ocorrer uma reação de Jarisch-Herxheimer, acompanhada por febre, arrepios, dor de cabeça e desconforto articular. Foi relatada a ocorrência de um ou mais dos

seguintes sintomas após o tratamento da doença de Lyme durante várias semanas: erupção cutânea, prurido, febre, leucopenia, aumento de enzimas hepáticas, dificuldade de respiração, alterações nas articulações. Esses sintomas correspondem, em parte, à sintomatologia da doença de base dos doentes tratados.

3º Os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo a cefotaxima, podem resultar em encefalopatia, acompanhada por estados de excitação do sistema nervoso central, mioclonia, convulsões, confusão, comprometimento da consciência e movimentos anormais. Esta pode ocorrer sempre que utilizadas doses elevadas, em casos de sobredosagem ou em doentes com insuficiência renal.

4º aumento de enzimas hepáticas ou da bilirrubina raramente excede o dobro do limite superior do intervalo normal e indica um padrão de lesão hepática (normalmente colestática e assintomática).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, a cefotaxima deve ser interrompida e iniciar-se um tratamento

de suporte, que inclui medidas para acelerar a sua eliminação. Os níveis séricos de cefotaxima podem ser eliminados por hemodiálise, uma vez que a diálise peritoneal é ineficaz. Não existe um antídoto específico disponível.

Sintomas de sobredosagem

A intoxicação, no sentido mais rigoroso, ainda é desconhecida no homem. Os sintomas de sobredosagem em grande parte podem corresponder ao perfil dos efeitos adversos. Há um risco de encefalopatia reversível em casos de administração de altas doses de antibióticos beta-lactâmicos, incluindo a cefotaxima. Esta é associada a condições de excitação do sistema nervoso central, mioclonia, confusão, comprometimento da consciência, movimentos anormais e convulsões. O risco de aparecimento destes efeitos indesejáveis aumenta em doentes com elevada restrição da função renal, epilepsia e meningite.

Tratamento

Convulsões iniciadas centralmente podem ser tratadas com diazepam ou fenobarbital, mas não com fenitoína. Em reações anafiláticas, as medidas de emergência habituais devem ser iniciadas preferencialmente, com as primeiras

indicações de choque. Caso contrário, é recomendado o tratamento sintomático dos efeitos indesejáveis, sempre que necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.2.3 – Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Cefalosporinas. Cefalosporinas de 3^a. Geração, código ATC: J01DA10

Mecanismo de ação

A atividade bactericida da cefotaxima resulta da inibição da síntese da parede celular das bactérias (durante o período de crescimento), causada por uma inibição das proteínas de ligação à penicilina (PLPs), tais como transpeptidases.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A eficácia da atividade bactericida depende da duração do tratamento, quando o nível sérico excede a concentração inibitória mínima (MIC) do agente patogénico.

Mecanismo de resistência

A resistência à cefotaxima pode ser causada pelos seguintes mecanismos:

Inativação por beta-lactamases. A cefotaxima pode ser hidrolisada por certas beta-lactamases, especialmente pelas Beta-Lactamases de Espectro Estendido (ESBL), que podem ser encontradas em estirpes de *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae*, ou por codificação cromossômica das beta-lactamases do tipo AmpC, detectadas em *Enterobacter cloacae*. Por conseguinte, as infeções causadas por agentes patogénicos com a codificação cromossômica das beta-lactamases AmpC não devem ser tratadas com cefotaxima, mesmo nos casos em que é comprovada a sua suscetibilidade *in vitro* à cefotaxima. Existe o risco de que mutantes com produção de beta-lactamases-AmpC, com expressão constitutiva (depressiva), sejam selecionados durante o tratamento.

Afinidade reduzida das PLPs para a cefotaxima. A resistência adquirida dos pneumococos e outros estreptococos é causada por modificações das PLPs já existentes, como consequência de um processo de mutação. Pelo contrário, no que diz respeito aos *Staphylococcus* resistentes à meticilina (oxacilina), a criação de uma PLP adicional com afinidade reduzida para a cefotaxima é responsável pela resistência.

Penetração inadequada da cefotaxima através da membrana celular externa das bactérias gram-negativas, tornando a inibição das PLPs insuficiente.

Bombas de efluxo capazes de transportar ativamente a cefotaxima para fora da célula.

Existe resistência cruzada entre cefotaxima e ceftriaxona, e parcialmente com outras penicilinas e cefalosporinas.

Limites inibitórios

A cefotaxima foi testada por diluições em série. Foram definidas as seguintes concentrações inibitórias mínimas por agentes patogénicos sensíveis e resistentes:

Limites inibitórios EUCAST (Comité Europeu em testes de suscetibilidade antimicrobiana)

Agente patogénico	Suscetível	Resistente
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Staphylococcus spp.	1	1
Streptococcus spp. (grupo A, B, C e G) ²	2	2
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Neisseria meningitidis	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Limites inibitórios não específicos de espécie ^{3*}	≤ 1 mg/l ³	> 2 mg/l ³

1Para o Staphylococcus spp. São usados os resultados do teste à oxacilina ou cefoxitina. O Staphylococcus spp. Resistente à metilina (oxacilina) é considerado resistente à cefotaxima.

2^a suscetibilidade dos Streptococcus spp. Dos Grupos A, B, C e G pode ser deduzida da sua suscetibilidade à penicilina G.

3Os valores referem-se a uma dose intravenosa diária de 3 x 1 g e uma dose máxima de pelo menos 3 x 2 g.

*Com base geralmente na farmacocinética sérica.

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e é desejável dispor de informação local sobre resistências, particularmente quando se tratam infeções graves. Se a eficácia da cefotaxima for questionável devido à prevalência da resistência local, devem ser procurados pareceres de peritos em relação à escolha terapêutica.

Espécies frequentemente suscetíveis

Aeróbios gram-positivos:

Staphylococcus aureus (suscetíveis à metilina)

Streptococcus agalactiae^o

Streptococcus pneumoniae (incluindo estirpes resistentes à penicilina)

Streptococcus pyogenes

Aeróbios gram-negativos:

Borrelia burgdorferi^o

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca%

Moraxella catarrhalis^o

Neisseria gonorrhoeae^o

Neisseria meningitidis^o

Proteus mirabilis%

Proteus vulgaris^o

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema

Aeróbios gram-positivos:

Staphylococcus aureus⇒

Staphylococcus epidermidis+

Staphylococcus haemolyticus+
Staphylococcus hominis+

Aeróbios gram-negativos:

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

Anaeróbios:

Bacteroides fragilis

Espécies resistentes inerentemente

Aeróbios gram-positivos:

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (resistentes à meticilina)

Aeróbios gram-negativos:

Acinetobacter spp.
Legionella pneumophila
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaeróbios:

Clostridium difficile

Outros:

Chlamydia spp.
Chlamydomydia spp.
Mycoplasma spp.
Treponema pallidum

° Não existiam dados atualizados quando a tabela foi publicada. Dados da literatura, livros de referência e diretrizes terapêuticas suportam a suscetibilidade.

+ Em pelo menos uma região a taxa de resistência é > 50%.

% As estirpes produtoras de beta-lactamases de largo espectro (ESBL) são sempre resistentes.

⇒ Em Unidades de Cuidado Intensivo a taxa de resistência é 10%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A cefotaxima é administrada por via parenteral. Após 5 minutos da injeção intravenosa de 1g de cefotaxima, a concentração plasmática é cerca de 81-102 mg/l e de 46 mg/l, após 15 minutos. Oito minutos após a injeção intravenosa de 2 g de cefotaxima, foram registadas concentrações plasmáticas de 167-214 mg/l.

Após a administração intramuscular, a cefotaxima é absorvida rapidamente alcançando os níveis plasmáticos máximos (cerca de 20 mg/l após 1 g) nos 30 minutos seguintes à administração.

Distribuição

A cefotaxima atinge os tecidos rapidamente, atravessa a barreira placentária e atinge

elevadas concentrações no tecido fetal (até 6 mg/kg). Apenas uma pequena percentagem é difundida para o leite materno (concentrações no leite materno: 0,4 mg/l após 2g).

Com as meninges infetadas, a cefotaxima e a desacetil-cefotaxima penetram no espaço do

fluido e aí atingem concentrações terapêuticamente eficazes (por exemplo, com infeções

provocadas por bactérias gram-negativo e pneumococos).

O volume de distribuição é de 21-37 l. A ligação às proteínas plasmáticas atinge aproximadamente 25-40%.

Biotransformação

A cefotaxima é extensamente metabolizada no homem. Aproximadamente 15-25% de uma dose parentérica é excretada como O-desacetilcefotaxima. O metabolito possui atividade antibacteriana.

Em adição à desacetil-cefotaxima, existem dois outros metabolitos inativos. A partir da desacetil-cefotaxima é produzida uma lactona como intermédio efêmero, que ainda não foi identificada na urina nem no plasma, visto esta ser sujeita a uma rápida conversão a estereoisómeros do anel aberto (anel beta-lactâmico) da lactona. Estas também são eliminados na urina.

Eliminação

A excreção da cefotaxima e da desacetil-cefotaxima ocorre principalmente por via renal. Uma pequena percentagem (aproximadamente 2%) é eliminada pela bÍlis. Na urina recolhida após 6 horas, 40-60% da dose foi recuperada na sua forma inalterada e aproximadamente 20% como desacetil-cefotaxima. Após a administração intravenosa de cefotaxima marcada radioativamente, cerca de 80% desta foi recuperada na urina e, desses, 50-60% apareceram como substância inalterada e o restante como os 3 metabolitos.

A depuração total da cefotaxima é cerca de 240-390 ml/min e a depuração renal de 130-150 ml/min.

A semi-vida plasmática da cefotaxima é de 50-80 minutos. Em doentes idosos a semi-vida é de 120-150 minutos.

Na insuficiência renal grave (depuração da creatinina 3-10 ml/min), a semi-vida da cefotaxima pode estender-se a 2,5-10 horas.

A cefotaxima apenas se acumula nestas condições em pequena extensão, em contraste com os metabolitos ativos e inativos.

A cefotaxima e a desacetil-cefotaxima são removidas do sangue, em larga extensão por hemodiálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade da cefotaxima é muito baixa. Dependendo da espécie, o LD50, por dosagem administrada por via intravenosa, varia em diferentes estudos com animais. Em ratinhos e ratos, é de 9 a 11 g/kg de peso corporal. Quando administrada por via subcutânea, os valores de DL50 para murganhos e ratos com 7 dias de idade são de 6,1 a 7,4 g/kg de peso corporal e para murganhos fêmeas 18,7 g/kg de peso corporal.

Potencial mutagénico

Estudos in vivo na medula óssea de ratos e ratinhos demonstraram que a cefotaxima não tem um potencial mutagénico.

Toxidade reprodutiva

A cefotaxima passa através da placenta. Após administração intravenosa de 1 g de cefotaxima durante o parto, foram verificados valores de 14 µg/ml no soro do cordão umbilical, durante os primeiros 90 minutos após a administração, que desceram para aproximadamente 2,5 µg/ml ao final da segunda hora após a administração.

No líquido amniótico, as maiores concentrações após 3-4 horas foram de 6,9 µg/ml, excedendo o MIC para a maioria dos agentes patogénicos gram-negativos.

Estudos em ratinhos e ratos não evidenciaram quaisquer efeitos nocivos associados à cefotaxima. A fertilidade dos animais expostos não foi prejudicada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

Não compatível com a cefotaxima:

- Solução de bicarbonato de sódio,
- soluções de perfusão com um pH superior a 7,
- aminoglicosídeos.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 4.2.

Incompatibilidade com outros antibióticos/agentes de quimioterapia

Por incompatibilidade físico-química com todos os aminoglicosídeos, a cefotaxima não deve ser administrada numa seringa ou juntamente com uma solução de perfusão contendo aminoglicosídeos. Os dois antibióticos devem ser injetados a partir de diferentes dispositivos e em locais distintos.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada

2 anos.

Após reconstituição

24 horas.

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas a 2-8° C. No entanto, do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento e condições prévias ao uso são da responsabilidade do utilizador.

A cefotaxima é compatível com solução de lidocaína a 1%, no entanto, devem ser usadas soluções recém-preparadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Embalagem fechada

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação. Manter o frasco dentro de embalagem exterior para proteger da luz.

Após reconstituição

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fotaxil 1 g é acondicionado em frascos para injetáveis de vidro tipo I, incolor, com capacidade de 10 ml, fechados com rolha de borracha bromobutílica e cápsula de alumínio.

Fotaxil 1 g é acondicionado em frascos para injetáveis de vidro tipo I, incolor, com capacidade de 15 ml, fechados com rolha de borracha bromobutílica e cápsula de alumínio.

Embalagens de 1, 10, 50 ou 100 frascos para injetáveis e um folheto informativo.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Compatibilidade

A cefotaxima é compatível com:

- Cloreto de sódio 9 mg/ml;
- Glucose 50 mg/ml%;
- Lactato de Ringer;
- Cloreto de sódio 9 mg/ml% + Glucose 50 mg/ml
- Solução de lidocaína 10 mg/ml.

A cefotaxima também é compatível com a solução de perfusão de metronidazol (500 mg/100 ml) e ambos manterão a sua potência quando armazenados (2-8°C) até 24 horas.

A reconstituição da solução deve ser feita em condições assépticas controladas e a solução reconstituída deve ser administrada imediatamente.

Instruções para a preparação da solução de injeção/perfusão

Fotaxil 1 g

Para injeção intramuscular, diluir 1 g de cefotaxima em 4 ml de água para preparações injetáveis ou solução de lidocaína a 1%.

Para injeção intravenosa, diluir 1 g de cefotaxima em pelo menos 4 ml de água para preparações injetáveis.

APROVADO EM 17-05-2024 INFARMED

Para perfusão intravenosa de curta duração, diluir 1 g de cefotaxima em 40 a 50 ml de água para preparações injetáveis ou numa solução para perfusão compatível.

Fotaxil 2 g

Para injeção intravenosa, diluir 2 g de cefotaxima em pelo menos 10 ml de água para preparações injetáveis.

Para perfusão intravenosa de curta duração, diluir 2 g de cefotaxima em 40 a 50 ml de água para preparações injetáveis ou numa solução para perfusão compatível.

Para uma perfusão intravenosa de longa duração, diluir 2 g de cefotaxima em 100 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou glucose ou outra solução para perfusão compatível (por exemplo, solução de lactato de sódio, solução de Ringer).

Fotaxil 2 g não deve ser administrado por via intramuscular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Chipre

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fotaxil 1 g pó para solução injetável ou para perfusão, 10 unidades: 5753215

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06/07/2018

Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 15/11/2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO