FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orbenin 500 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 500 mg de cloxacilina sódica (en forma de sal sódica).

Excipiente con efecto conocido:
Cada cápsula contiene 25,3 mg sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.
Cápsulas de gelatina dura con cuerpo naranja y tapa negra, con el nombre Orbenin 500 impreso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Orbenin está indicado en el tratamiento de infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como impétigo (ver sección 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis depende del peso corporal, de la función renal y/o de la función hepática del paciente.

Adultos
La dosis recomendada es de 500 mg cada 4-6 horas, en función de la gravedad y del sitio de la infección. La duración del tratamiento debe ser determinada en función de la respuesta del paciente. La duración del tratamiento no debería sobrepasar 14 días.

Insuficiencia renal
- Aclaramiento de creatinina (CrCL) >30 ml/min: No se requiere ajustar la dosis.
- Aclaramiento de creatinina (CrCL) <30 ml/min: Reducir a la mitad la dosis diaria.

Insuficiencia hepática
Si se diera una asociación entre insuficiencia hepática y renal, independientemente del aclaramiento de creatinina, la dosis diaria se debe reducir a la mitad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

En niños, las dosis recomendadas oscilan entre 50 y 100 mg/kg/día, en dosis fraccionadas. Este medicamento debe ser administrado con precaución en neonatos, debido al riesgo de hiperbilirrubinemia (ver sección 4.4).

La posología en niños con insuficiencia renal y/o hepática no ha sido suficientemente estudiada.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas duras deben ser ingeridas enteras con agua y su administración debe espaciarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de alimentos.

4.3. Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo (cloxacilina) y a otros antibióticos de la familia de los beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe interrumpir el tratamiento en caso de aparición de cualquier reacción alérgica.

Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre penicilinas y cefalosporinas en un 5-10% de los casos. No debe administrase este medicamento en casos de hipersensibilidad a cefalosporinas.

Este medicamento no debe ser utilizado conjuntamente con metotrexato (ver sección 4.5).

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los antibióticos, incluyendo cloxacilina. Este diagnóstico debe ser considerado en casos de pacientes con diarrea persistente y/o grave durante o después de la administración de cloxacilina. En caso de aparición de estos síntomas el tratamiento debe ser interrumpido. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo intestinal están contraindicados en esta situación (ver sección 4.8).

Es necesario ajustar la dosis de este medicamento en casos de insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. (ver sección 4.2).

También es necesario el ajuste de la dosis en casos de insuficiencia hepática asociada a insuficiencia renal, independiente del grado de la misma (ver sección 4.2).

Pueden aparecer trastornos neurológicos tras la administración de dosis altas de cloxacilina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o con antecedentes de convulsiones y/o epilepsia (ver sección 4.8).

Interacciones con pruebas analíticas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Cloxacilina produce interferencia en la determinación de la concentración sérica de aspartato aminotransferasa (AST) aumentando sus valores.
- Puede interferir con algunos tests diagnósticos tales como la determinación de glucosa en orina con sulfato de cobre, test de Coombs y algunos tests para la determinación de proteínas en orina y plasma.
- Debido a que cloxacilina inactiva a los antibióticos aminoglucósidos *."in vitro",* la determinación de éstos en suero pueden verse disminuida en presencia de cloxacilina.

Población pediátrica

Este medicamento debe ser administrado con precaución en neonatos, debido al riesgo de hiperbilirrubinemia por competencia en los sitios de unión de la bilirrubina a las proteínas séricas.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 25,3 mg de sodio por cápsula equivalente a 1,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metotrexato

El transporte tubular de metotrexato puede verse inhibido por la administración concomitante de cloxacilina, que puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato y aumentar el riesgo de reacciones tóxicas asociadas al mismo. No se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4).

Antibióticos bacteriostáticos

Cloxacilina no debe administrarse conjuntamente con antibioticos bacteriostáticos (cloranfenicol, tetracilinas, macrólidos o sulfamidas), ya que estos medicamentos puede antagonizar su acción bactericida.

Aminoglucósidos

Cloxacilina, al igual que otros antibióticos de la familia de las penicilinas, son incompatibles con los aminoglucósidos *in vitro*. En caso de que la terapia conjunta esté indicada, no deben mezclarse las soluciones de ambos antibióticos antes de administrarse, ésta debe hacerse de forma separada.

Probenecid

Probenecid disminuye la secreción tubular renal de las penicilinas, dando lugar a aumento de las concentraciones séricas de cloxacilina y a una prolongación de su semivida de eliminación.

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de cloxacilina con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Se han notificado muchos casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en los pacientes que reciben agentes antibacterianos, incluyendo cloxacilina. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por consiguiente es difícil evaluar la contribución de la cloxacilina en el aumento del INR (índice internacional normalizado).

Anticonceptivos orales

Aunque está poco documentado y la severidad es menor, el uso concomitante de Cloxacilina y anticonceptivos combinados podría disminuir la eficacia anticonceptiva debido a que cloxacilina puede afectar a la flora intestinal, originando una reabsorción menor de los estrógenos y una eficacia menor de los anticonceptivos orales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda el uso de algún método alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta 1 semana después del tratamiento.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Cloxacilina puede ser administrado durante el embarazo. Aunque con un número limitado de pacientes, los datos clínicos existentes no revelan ningún efecto teratogénico o fetotóxico de la cloxacilina.

Lactancia

Cloxacilina se excreta por la leche materna y, en consecuencia, se deberá tener precaución cuando se administre a mujeres en período de lactancia.
Se debe interrumpir el tratamiento en caso de diarrea, candidiasis o erupciones cutáneas en el bebé.

Fertilidad

No hay estudios concluyentes que demuestren una disminución de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia de efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia y disfunción plaquetaria.	No conocida
*Trastornos del sistema inmunológico**	Prurito, rash cutáneo, urticaria, nefritis intersticial, Edema angioneurotico, Anafilaxia (hipotensión, broncoespasmo) Enfermedad del suero	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones y otros signos de toxicidad del sistema nervioso central (particularmente cuando se administra a dosis altas, por via intravenosa en pacientes con insuficiencia renal)	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas y vómitos que generalmente son de carácter débil y	No conocida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
	transitorio (no obliga a suspender el tratamiento). La persistencia de diarrea debe hacer pensar en la posibilidad de colitis pseudomembranosa.	
Transtornos hepatobiliares	Aumentos transitorios de los valores de las enzimas hepáticas, ictericia colestática, hepatitis	No conocida
Trastonos de la piel	Reacciones adversas cutáneas graves: SCARs: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrolisis epidérmica tóxica (TEN).	Muy rara

* El tratamiento debe suspenderse si aparece cualquier reacción de hipersensibilidad.

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

Se han descrito efectos neurológicos, digestivos y renales en caso de sobredosis con cloxacilina. En caso de sobredosificación, el tratamiento será sintomatico y de mantenimiento, ya que no existe antídoto especifico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Penicilinas resistentes a beta-lactamasas. Código ATC: J01CF 02.

Cloxacilina es un antibiótico perteneciente a la familia de los beta-lactámicos, y más concretamente al grupo de las isoxazolil-penicilinas.

Mecanismo de acción

Cloxacilina posee un mecanismo de acción similar al del resto de las penicilinas. Su efecto bactericida se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana por unión específica a las proteinas fijadoras de penicilinas (PBP) involucradas en la síntesis de la pared celular bacteriana y en la división celular.

Mecanismo de resistencia

Cloxacilina es resistente a la inactivación por la mayoría de las penicilinasas estafilocócicas y es activa frente a cepas de *Staphylococcus* spp. productoras de penicilinasa, que en general confieren resistencia a otras penicilinas. Sin embargo, no es activa frente a cepas de *Staphylococcus* spp. portadoras del gen *mecA*, codificador de la proteína PBP2a, de baja afinidad para la cloxacilina. La prevalencia de estas cepas de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Staphylococcus aureus resistentes a cloxacilina (SARM) es variable entre diferentes áreas geográficas y el lugar de adquisición de la infección (adquiridas en el hospital o en la comunidad).

Puntos de corte

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) EUCAST (versión 9.0) que definen los puntos de corte clínicos que establecen la categorización de los microorganismos en sensibles, sensibilidad intermedia y resistentes a la cloxacilina, se indican a continuación.

Microorganismo	**Sensible (mg/L)**	**Resistente (mg/L)**
**Streptococcus* A, B, C, G	≤ 0,25	>0,25
**Staphylococcus aureus*	≤ 0,125	>0,125

*La sensibilidad se encuentra referida a bencilpenicilina

La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinasa, que los hacen resistentes a bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Cuando la prueba de estafilococos es sensible a la bencilpenicilina y la cefoxitina, se puede informar que son sensibles a los agentes anteriores. Sin embargo, la eficacia de las formulaciones orales, en particular de la fenoximetilpenicilina, es incierta.

Espectro de actividad

El espectro de actividad antibacteriana de cloxacilina se reduce a bacterias Gram-positivas, y especialmente a *Staphylococcus* spp. y estreptococos de los grupos A, B, C y G.

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en algunos tipos de infección, sea cuestionable.

Microorganismos frecuentemente sensibles
GRAM POSITIVOS *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina *Streptococcus pyogenes*
Microorganismos intrínsecamente resistentes
GRAM POSITIVOS *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cloxacilina es estable en el medio gástrico dando como resultado una buena absorción oral.

Después de la administración oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de una hora y son proporcionales a la dosis administrada. Tras una dosis de 500 mg se alcanzan dosis de entre 7-14 mg/L.

La cantidad total absorbida por vía oral representa aproximadamente el 43% de la cantidad administrada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La presencia de alimentos en el estómago puede disminuir la absorción oral y cloxacilina debe, por tanto, ingerirse entre 0,5-1 hora antes de las comidas.

Distribución

Cloxacilina (en forma de sal sódica) se distribuye ampliamente en la mayoría de los fluidos corporales, incluyendo, entre otros, fluido amniótico, líquido sinovial y tejido óseo.

Cloxacilina sódica atraviesa la placenta y aparece en sangre del cordón umbilical y en el líquido amniótico.

Aunque atraviesa la barrera hematoencefálica, cloxacilina difunde en pequeña proporción en el líquido cefalorraquídeo de sujetos cuyas meninges no estan inflamadas. Los estados inflamatorios aumentan generalmente la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a las penicilinas y esto es aplicable a la cloxacilina sódica.

La unión de proteinas es muy elevada, entorno al 95-97%. El volumen de distribución de cloxacilina sódica es de 0,1 L/Kg.

Eliminación

Cloxacilina (en forma de sal sódica) se elimina vía renal, mediante secreción tubular y filtración glomerular, variando la eliminación según el grado de unión a proteínas.

Aproximadamente el 30-45% de cloxacilina sódica se excreta inalterada a través de la orina. Su vida media es de 0,5-1,1 horas, aumentando en caso de disfunción renal. Cloxacilina sódica sufre biotransformación hepática en un 9-22%.

También se excretan pequeñas cantidades por heces y bilis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La dosis letal DL50 de cloxacilina sódica por vía intraperitoneal es de 1.630±112 mg/Kg de peso en rata y de 1.280±50 mg/KG de peso en ratón. Los estudios de toxicidad han puesto de manifiesto un amplio margen de seguridad entre las dosis terapéuticas normales de cloxacilina sódica y las dosis tóxicas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito incompatibilidades con este medicamento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

ORBENIN 500 mg cápsulas duras, 20 y 40 cápsulas
Conservar a una temperatura inferior a 25ºC. Conservar protegido de la humedad

ORBENIN 500 mg cápsulas duras, 500 cápsulas
Conservar en lugar seco.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Orbenin 500 mg cápsulas duras se presenta en envases de 20, 40 o 500 cápsulas duras.
Blíster de Al/PVC/Al. Los blísters se acondicionan en cajas de cartón.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIO REIG JOFRE, S.A.
Gran Capitán, 10 Sant Joan Despí 08970 España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

54.323

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

Fecha de la primera autorización: 1 enero 1979
Fecha de renovación de la autorización: 1 enero 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/