

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ANACLOSIL 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión
ANACLOSIL 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene, respectivamente, 500 mg y 1.000 mg de cloxacilina (en forma de sal sódica)

Anaclosil 500 mg contiene sodio (26,4 mg)

Anaclosil 1000 mg contiene sodio (52,8 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anaclosil 500 mg y 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Tratamiento curativo de las infecciones causadas por estafilococos sensibles (Ver sección 5.1):
 - Infecciones osteoarticulares.
 - Sepsis.
 - Endocarditis.
 - Meningitis.
 - Infecciones genitourinarias
 - Infecciones del tracto respiratorio.
- Tratamiento curativo de las infecciones causadas por estafilococos y/o estreptococos sensibles (Ver sección 5.1):
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos.
- Tratamiento preventivo:
 - Profilaxis de las infecciones post-operatorias en neurocirugía: derivación interna de LCR

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 de la función renal, de la función hepática del paciente y del peso corporal en caso en el caso de la población pediátrica.

Adultos

• **En pacientes con función renal normal**

Tratamiento curativo:

- La dosis recomendada es de 2.000 mg cada 4-6 horas.

Tratamiento preventivo de las infecciones post-operatorias en cirugía: la profilaxis antibiótica debe ser de duración corta y por lo general limitada al período intraoperatorio.

- 2.000 mg IV administrados durante la inducción de la anestesia,
- Administración posterior de 1.000 mg IV cada dos horas en caso de intervención prolongada.

La duración del tratamiento preventivo debe cubrir toda la duración de la intervención.

• **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.

Población pediátrica

• **En pacientes con función renal normal**

Tratamiento curativo:

- La dosis recomendada es de 100 a 200 mg/Kg/día repartidos en 4-6 administraciones diarias, sin sobrepasar los 12 g/día.

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

Forma de administración

Vía Intravenosa.

Intravenosa directa lenta (3-4 min.)

La cloxacilina puede ser administrada en perfusión intravenosa. En este caso, la duración de la perfusión es de 60 min (Ver secciones 6.2, 6.3, 6.6).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y/o dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección, así como de la evolución clínica y bacteriológica.

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).
- Administración por vía subconjuntival.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se debe interrumpir el tratamiento en caso de aparición de cualquier reacción alérgica.
- Se han observado excepcionalmente casos graves de reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos. Antes de su administración debe preguntarse al paciente sobre antecedentes de alergias a este grupo de antibióticos. La confirmación de antecedentes de alergia a beta-lactámicos supone una contraindicación formal para este medicamento.
- Se ha observado reacciones alérgicas cruzadas entre penicilinas y cefalosporinas en un 5-10% de los casos. No debe administrarse este medicamento en casos de hipersensibilidad a cefalosporinas.
- No administrar cloxacilina junto a aminoglucucósidos mezclados en la misma solución para inyección o perfusión (ver sección 4.5).
- Este medicamento no debe ser utilizado conjuntamente con metotrexato (ver sección 4.5).
- Se han reportado casos de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los antibióticos, incluyendo la 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).
- 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.
- Anaclosil 500 mg y Anaclosil 1000 mg contienen 1,15 mmol (26,4 mg) y 2,30 mmol (52,8 mg) de sodio por vial respectivamente, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

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 antibióticos bacteriostáticos (cloranfenicol, tetracilinas, macrólidos o sulfamidas), ya que estos fármacos pueden antagonizar su acción bactericida.

Aminoglucósidos

La 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

El 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 la 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 IIN (índice internacional normalizado).

Interacciones con pruebas analíticas

- Cloxacilina sódica 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 la cloxacilina inactiva a los antibióticos aminoglucósidos “in vitro”, la determinación de éstos en suero pueden verse disminuida en presencia de cloxacilina.

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 periodo de lactancia.

Se debe interrumpir el tratamiento en caso de aparición 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

La frecuencia de efectos adversos a Anaclosil no puede estimarse a partir de los datos actualmente disponibles.

- *Transtornos de la sangre y del sistema linfático:* Raramente se han comunicado casos de neutropenia y disfunción plaquetaria.
- *Transtornos del sistema inmunológico:* Prurito, rash cutáneo, urticaria, nefritis, intersticial. Raramente se han comunicado otras reacciones como edema angioneurotico , anafilaxia (hipotension, broncoespasmo), enfermedad del suero. El tratamiento debe suspenderse si aparece cualquier reacción de hipersensibilidad.
- *Transtornos del sistema nervioso:* A dosis muy altas pueden aparecer convulsiones y otros signos de toxicidad del sistema nervioso central , particularmente cuando se administra por via intravenosa en pacientes con insuficiencia renal.
- *Transtornos gastrointestinales:* Diarrea, náuseas y vómitos que generalmente son de carácter débil y transitorio y no obliga a suspender el tratamiento. La persistencia de diarrea debe hacer pensar en la posibilidad de colitis pseudomembranosa.

- *Transtornos hepato biliares:* Raramente se han registrado aumentos transitorios de los valores de las enzimas hepática, ictericia colestática y hepatitis.

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 sobredosificación con cloxacilina. En caso de sobredosificación, el tratamiento será sintomático y de mantenimiento, ya que no existe antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: PENICILINAS RESISTENTES A BETA-LACTAMASAS.
Código ATC: J01CF02.

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

La 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 proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) involucradas en la síntesis de la pared celular bacteriana y en la división celular.

Resistencia

La cloxacilina es resistente a la inactivación por la mayoría de las penicilinasas estafilocócicas y es activa frente a cepas de *Staphylococcus* spp. productoras de penicilinasas, 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 *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) que definen los puntos de corte clínicos que establecen la categorización de los microorganismos en sensibles, sensibilidad intermedia y resistentes a la cloxacilina, son los mostrados en la siguiente tabla (Puntos de corte Clínicos EUCAST v6.0 válidos desde 01-01-2016):

Microorganismos	Sensible (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> / <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	≤ 2	> 2
Estafilococos coagulasa negativos	≤ 0,25	> 0,25
Estreptococos grupos A,C y G ¹	≤ 0,25	> 0,25

¹ La sensibilidad de los estreptococos de los grupos A, C y G se infieren de las CMI de bencilpenicilina.

Espectro de actividad antibacteriana

El espectro de actividad antibacteriana de cloxacilina se reduce a bacterias Gram-positivas, y especialmente a *Staphylococcus* spp., estreptococos de los grupos A,B,C y G y a determinados microorganismos anaerobios (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.). La cloxacilina no suele ser activo frente a microorganismos Gram-negativos.

La prevalencia de resistencia adquirida a cloxacilina puede variar geográficamente y con el tiempo, por este motivo es importante tener información sobre la epidemiología local de resistencia, en especial cuando se tratan infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del fármaco es dudosa, al menos en algunos tipos de infecciones, se debe solicitar la opinión de un experto según sea necesario.

Clasificación de los microorganismos más frecuentemente implicados y con mayor relevancia clínica de acuerdo a la sensibilidad a cloxacilina son:

Tabla: Espectro antibacteriano de cloxacilina.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES	
Aerobios Gram-positivos	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (estreptococo grupo A)	
Anaerobios Gram-positivos	
<i>Clostridium perfringens</i>	
ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA (Resistencia ≥ 10%)	
Aerobios Gram-positivos	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Estafilococos coagulasa negativos	
ESPECIES INTRÍNECAMENTE RESISTENTES	
Microorganismos aerobios y anaerobios Gram-negativos	

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución: Cloxacilina 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 están inflamadas. Los estados inflamatorios aumentan generalmente la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a las penicilinas y esto es aplicable a la cloxacilina sódica.

Después de la administración de 2 g en perfusión intravenosa durante 20 minutos, la concentración máxima alcanza un valor de 280 mg/l.

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

Eliminación: cloxacilina 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 1630±112 mg/Kg de peso en rata y de 1280±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

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Cloxacilina sódica no debe ser utilizada en soluciones que contengan hidrolizados de proteínas, suspensiones de lípidos, aminoácidos, sangre o suero.

La mezcla de cloxacilina y aminoglucósidos puede ocasionar una substancial inactivación mutua, por lo que no se deben mezclar en el mismo envase para su administración.

6.3. Periodo de validez

Antes de la reconstitución: El periodo de validez es de 36 meses.

Después de la reconstitución: La estabilidad físico-química del producto reconstituido con agua para preparaciones inyectables se ha demostrado hasta 6 horas a 25°C. A pesar de ello, y desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

Después de la dilución (administración para perfusión): La estabilidad fisico-química del producto diluido no ha sido comprobada. La solución después de la dilución debe ser utilizada inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes de la reconstitución: No requiere condiciones especiales de conservación

Para las precauciones de conservación después de su reconstitución o dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Anaclosil 500 mg y Anaclosil 1000 mg se presentan en viales transparentes de 10 ml con tapon de bromobutilo y capsula de aluminio.

El medicamento se suministra en envases de 1 y 100 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Administración intravenosa directa:

Anaclosil 500 mg: Disolver el contenido de cada vial de 500 mg en 2.5 ml de agua para preparaciones inyectables.

Anaclosil 1.000 mg: Disolver el contenido de cada vial de 1g en 4 ml de agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de la solución reconstituida:

Solución clara prácticamente libre de partículas

Para las condiciones de almacenamiento de la solución reconstituida, ver sección 6.3.

- Administración para perfusión:

La solución reconstituida, debe diluirse para su administración en perfusión.

Los diluyentes adecuados son:

Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección y glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión.

Antes de la administración, las soluciones reconstituidas y diluidas deben ser inspeccionadas visualmente para detectar partículas y decoloración. Sólo se deben utilizar soluciones claras incoloras y libres de partículas.

Anaclosil 500 mg: La solución reconstituida debe ser diluida en al menos 100 ml de diluyente inmediatamente después de la reconstitución.

Anaclosil 1.000 mg: La solución reconstituida debe ser diluida en al menos 100 ml de diluyente inmediatamente después de la reconstitución.

Para las condiciones de almacenamiento del producto diluido, ver sección 6.3.

Eliminación

Los viales son para un solo uso. Deben descartarse los productos no utilizados. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

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

55.418 ANACLOSIL 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión
55.419 ANACLOSIL 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

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

01/07/1981

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2016