

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- Cloxacilina Normon 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
- Cloxacilina Normon 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Cloxacilina Normon 500 mg contiene 606 mg de cloxacilina (como cloxacilina sódica).

Cada vial de Cloxacilina Normon 1g contiene 1.212 mg de cloxacilina (como cloxacilina sódica).

Cloxacilina Normon 500 mg contiene sodio (26,4 mg)

Cloxacilina Normon 1g contiene sodio (52,8 mg)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cloxacilina Normon 500 mg: Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Cloxacilina Normon 1 g: Polvo para solución inyectable y para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cloxacilina Normon está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por gérmenes sensibles (Ver apartado 5.1):

1. Infecciones de la piel y tejidos blandos: forunculosis, heridas y quemaduras infectadas, celulitis y piomiositis.
2. Mastitis.
3. Infecciones osteoarticulares tales como artritis séptica y osteomielitis.
4. Sepsis.
5. Endocarditis.
6. Meningitis.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Cloxacilina Normon 500 mg puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa y Cloxacilina Normon 1 g por vía intravenosa. La posología es función de la gravedad del proceso, así como de la edad y características del paciente.

- **Adultos:**

La dosis recomendada es de 500 mg-1g cada 6-8 horas.

- **Niños mayores de 2 años:**

La dosis recomendada es de 12,5-25 mg/kg de peso cada 6-8 horas.

- **Niños menores de 2 años:**

Se recomienda una dosis de 6,25-12,5 mg/kg de peso cada 6 horas.

Estas dosis son orientativas y pueden aumentarse cuando la gravedad del proceso así lo requiera.

La duración del tratamiento depende del tipo y gravedad de la infección y estará determinada por la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

En pacientes con deterioro de la función renal y/o de la función hepática pueden ser necesarios ajustes en la dosificación.

Los niveles séricos de cloxacilina no disminuyen con la hemodiálisis ni con la diálisis peritoneal. Por tanto, no es necesaria una dosis adicional durante la diálisis.

Forma de administración

Cloxacilina Normon 500 mg:

- Intramuscular.
- Intravenosa directa lenta (3-4 minutos). Puede administrarse en infusión intravenosa continua durante 60 minutos.

Cloxacilina Normon 1 g:

- Intravenosa directa lenta (3-4 minutos). Puede administrarse en infusión intravenosa continua durante 60 minutos.

4.3 Contraindicaciones

Cloxacilina Normon está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a penicilinas u otros betalactámicos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar la terapia con Cloxacilina Normon debe investigarse en el paciente la posible existencia de antecedentes de hipersensibilidad a penicilinas y cefalosporinas. En enfermos hipersensibles a cefalosporinas debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones fatales (anafilaxia) en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos. Si ocurriera una reacción alérgica se interrumpirá el tratamiento con cloxacilina y se instaurará un tratamiento de soporte.

Se debe administrar con precaución en neonatos con ictericia.

Existe riesgo de neurotoxicidad, especialmente al administrar dosis elevadas en casos de deterioro de la función renal.

Cloxacilina Normon 500 mg contiene 26,4 mg (1,15 mmol) de sodio por vial, equivalente a 1,35% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Cloxacilina Normon 1.000 mg contiene 52,8 mg (2,30 mmol) de sodio por vial, equivalente a 2,71% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

El uso de antibióticos, entre ellos cloxacilina, puede producir alteración en la flora normal del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento con cloxacilina, pero los casos moderados a graves precisan además de tratamiento con soluciones de electrolitos, proteinoterapia y un antibiótico efectivo frente a *C. difficile*.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- No debe administrarse conjuntamente con **antibióticos bacteriostáticos** (cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina o sulfamidas), ya que estos fármacos pueden antagonizar su acción bactericida.
- 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.
- **Anticonceptivos orales:** Al igual que todos los antibióticos orales de amplio espectro, cloxacilina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.
- **Interacciones analíticas:**
 - o Cloxacilina sódica produce interferencia en la determinación de la concentración sérica de aspartato aminotransferasa (AST) aumentando sus valores.
 - o Puede interferir con algunos test diagnósticos tales como la determinación de glucosa en orina con sulfato de cobre, test de Coombs y algunos test para determinación de proteínas en orina y plasma.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos controlados de cloxacilina en mujeres embarazadas expuestas. Como con todos los fármacos, la administración durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Cloxacilina se excreta en la leche materna y, en consecuencia, se deberá tener precaución cuando se administre a mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia de efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

- *Reacciones de hipersensibilidad:* prurito, rash cutáneo, urticaria, nefritis intersticial. Raramente se han comunicado otras reacciones como edema angioneurótico, anafilaxia (hipotensión, broncoespasmo), enfermedad del suero. El tratamiento debe suspenderse si aparece cualquier reacción de hipersensibilidad.
- *Alteraciones del tracto gastrointestinal:* 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.
- *Reacciones hematológicas:* raramente se han comunicado casos de neutropenia y disfunción plaquetaria.
- *Alteraciones del SNC:* A dosis muy altas pueden aparecer convulsiones y otros signos de toxicidad del sistema nervioso central, particularmente cuando se administra por vía intravenosa en pacientes con fallo renal.
- *Alteraciones en las pruebas de función hepática:* Raramente se han registrado aumentos transitorios de los valores de las enzimas hepática, ictericia colestática y hepatitis.
- *Reacciones locales:* puede darse casos de flebitis tras la administración intravenosa de este medicamento.
- *Otras reacciones adversas:* candidiasis oral.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificarRAM.es.

4.9 Sobredosis

Dosis de hasta 6 g/día han sido bien toleradas. Es poco probable que se produzcan casos de sobredosificación con cloxacilina sódica, especialmente si la función renal es normal. Si esto ocurriera, el tratamiento será sintomático y de mantenimiento, ya que no existe antídoto específico.

Cloxacilina sódica no puede eliminarse por hemodiálisis ni por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: penicilinas resistentes a beta-lactamasas; código ATC: J01CF02.

Mecanismo de acción

La cloxacilina es un antibiótico perteneciente a la familia de los beta-lactámicos, y más concretamente al grupo 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 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 | $\leq 0,25$ | $> 0,25$ |
| Estreptococos grupos A, C y G ¹ | $\leq 0,25$ | $> 0,25$ |

¹La 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 \geq 10%) |
| Aerobios Gram-positivos |
| <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Estafilococos coagulasa negativos |
| ESPECIES INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES |
| Microorganismos aerobios y anaerobios Gram-negativos |

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la inyección intramuscular se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 45 minutos. En adultos, son aproximadamente de 15 mg/l tras una dosis de 500 mg.

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.

La cloxacilina se excreta por leche materna y, en consecuencia, se deberá tener precaución al administrar a mujeres en periodo de lactancia.

La unión a proteínas es muy elevada, en torno al 95-97%. El volumen de distribución de cloxacilina sódica es de 0,1 l/ kg.

Biotransformación

Cloxacilina se metaboliza parcialmente a metabolitos activos e inactivos.

Eliminación

Cloxacilina sódica se elimina vía renal, mediante secreción tubular y filtración glomerular, variando la eliminación según el grado de unión a proteínas. Dado que el aclaramiento renal está disminuido en neonatos, podría ser necesario un ajuste de la dosificación.

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.

La administración conjunta con probenecid retrasa la excreción de cloxacilina sódica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La dosis letal DL_{50} 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. Si es compatible con la mayoría de soluciones intravenosas usadas habitualmente (suero fisiológico o glucosado).

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

El periodo de validez es de 3 años.

Tras la reconstitución del vial, la solución mantiene su actividad durante 24 horas a temperatura ambiente ($25^{\circ}C$) o 72 horas si se refrigeran.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cloxacilina Normon 500 mg se presenta en vial de vidrio tipo II cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio. I. El envase contiene 1 vial y el envase clínico 100 viales .

Cloxacilina Normon 1 g se presenta en vial de vidrio tipo II cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio. El envase contiene 1 vial y el envase clínico 100 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cloxacilina Normon 500 mg:

La reconstitución del vial de 500 mg para su administración intramuscular se lleva a cabo con 3,5 ml de agua para preparaciones inyectables.

Para la administración intravenosa el vial de 500 mg se reconstituye con 10 ml de agua para preparaciones inyectables. Inyectar lentamente durante 3-4 minutos.

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.

Cloxacilina Normon 1 g:

La reconstitución del vial de 1 g para su administración intravenosa se lleva a cabo disolviendo el contenido del vial en 20 ml de agua para preparaciones inyectables. Debe desecharse la solución de antibiótico que no se utilice.

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.

Aspecto de la solución reconstituida:

Solución incolora o ligeramente amarilla, límpida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cloxacilina Normon 500 mg, N° Registro: 63.637

Cloxacilina Normon 1 g, N° Registro: 63.636

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

Cloxacilina Normon 500 mg

Fecha de la primera autorización: 31 enero 2001.

Fecha de la última revalidación: octubre 2010.

Cloxacilina Normon 1 g

Fecha de la primera autorización: 31 enero 2001.

Fecha de la última revalidación: octubre 2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022.