



1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cloxacilina IPS 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG.

Cloxacilina IPS 1 g polvo para solución inyectable EFG.

2- COMPOSICION CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Cloxacilina (sódica) (DCI) 500 mg..... 1 g

Cada ampolla de disolvente contiene:

Agua para inyección 3,5 ml

3.- FORMA FARMACÉUTICA

Cloxacilina IPS 500 mg: Polvo y disolvente para solución inyectable.

Cloxacilina IPS 1 g: Polvo para solución inyectable.

4.- DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Infecciones causadas por los gérmenes sensibles a cloxacilina en:

- Sepsis
- Meningitis
- Endocarditis
- Infecciones osteoarticulares
- Infecciones quirúrgicas
- Infecciones del tracto respiratorio
- Infecciones cutáneas (forúnculos, abscesos, ántrax)
- Infecciones del tracto genito – urinario

- Mastitis puerperal
- Heridas y quemaduras infectadas
- Infecciones de la piel y de tejidos blandos

4.2. Posología y forma de administración

Adultos y niños mayores de 12 años:

Por vía intravenosa o intramuscular se administra en dosis de 500 mg a 1 g, cada 6-8 horas.

Para infecciones severas, las dosis sistémicas recomendadas son el doble.

Por vía intravenosa se administra mediante inyección lenta durante 3-4 minutos o mediante infusión intravenosa.

La cloxacilina se administra por vía parenteral como sal sódica.

La cloxacilina ha sido administrada por otras vías en combinación con terapia sistémica. Ha sido administrada en dosis de 250 a 500 mg al día, por inyección intraarticular, disuelta si es necesario en solución de clorhidrato de lignocaina al 0,5%, y por inyección intrapleural en dosis de 250 mg al día. También inhalada mediante nebulizador con una dosis de 125 a 250 mg de polvo para inyección disuelto en 3 ml de agua estéril, cuatro veces al día.

La vida media de la cloxacilina de 0,4 a 0,6 horas aumenta hasta 0,8 horas en la etapa final de fallo renal. Puede administrarse en las dosis habituales a pacientes con fallo renal. No se requiere una dosis suplementaria para pacientes sometidos a hemodiálisis.

Recién nacidos, lactantes y niños menores de 12 años:

La dosis recomendada para niños hasta los dos años es la cuarta parte de la dosis de adultos y para niños entre 2 y 10 años la mitad de la misma. Se ha administrado a niños dosis de entre 12,5 a 25 mg por Kg de peso, cuatro veces al día.

Duración de la terapia

Varía con el curso de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

Como en la antibioterapia en general, la administración de cloxacilina proseguirá durante 48 a 72 horas tras la desaparición de la fiebre, o después de obtener evidencia de erradicación de las bacterias.

4.3. Contraindicaciones

La cloxacilina está contraindicada en pacientes con probada hipersensibilidad a las penicilinas.

En enfermos hipersensibles a la cefalosporinas debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales

La cloxacilina no debe ser administrada en pacientes con conocida hipersensibilidad a las penicilinas, a los cuales se les debe administrar otro tipo de antibióticos.

La penicilina debe ser administrada con precaución en pacientes con historia alérgica, especialmente a otros fármacos.

La seguridad del uso de penicilinas durante el embarazo no ha sido establecida. La experiencia clínica del uso de penicilinas durante el embarazo no ha mostrado evidencia de efectos adversos en el feto. Sin embargo, no hay estudios adecuados del uso de penicilinas en mujeres embarazadas, con lo que cloxacilina no debería utilizarse durante el embarazo a menos que esté absolutamente indicada.

La cloxacilina se debe administrar con precaución en neonatos con ictericia.

Se debe tener un cuidado especial si se administran altas dosis de penicilina, fundamentalmente si la función renal se encuentra disminuida, debido al riesgo de neurotoxicidad. En estos pacientes se debe evitar la vía intratecal.

Durante terapias prolongadas y con altas dosis, se debe monitorizar la función renal y realizar controles hematológicos.

Se debe tener cuidado en pacientes con infecciones por espiroquetas, particularmente sífilis, por la posibilidad de aparición de la reacción de Jarisch-Herxheimer.



Debe evitarse el contacto directo con penicilinas ya que puede producir sensibilización cutánea.

La terapia con penicilinas produce cambios en la flora bacteriana pudiendo dar lugar a la aparición de sobreinfecciones por especies resistentes como *Pseudomonas*, o *Candida*, las cuales no responden a la terapia. Esta situación puede producirse tras un uso prolongado.

Han aparecido opacidades en las lentes oculares después de administrar cloxacilina de sodio en animales.

La vida media de la cloxacilina es de 0.4 a 0.6 horas. Ésta se incrementa a 0.8 horas en los estados finales de la insuficiencia renal. Este aumento de la vida media se produce a dosis normales.

No se requieren dosis suplementarias en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Las penicilinas pueden interferir con algunos tests diagnósticos tales como la determinación de glucosa en orina con sulfato de cobre, test de Coombs y algunos tests para determinación de proteínas en orina y plasma.

Cada gramo de CLOXACILINA IPS contiene 50 mg de sodio (2,1 mEq)

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El probenecid prolonga la vida media de las bencilpenicilinas ya que compiten en la secreción tubular renal.

No se aconseja la asociación de la cloxacilina con otros agentes bacteriostáticos como tetraciclinas o cloranfenicol, por la posibilidad de que se produzca antagonismo, debido a su diferente mecanismo de acción y por lo tanto disminuya la actividad bactericida de la misma.

4.6. Embarazo y lactancia



No existe evidencia experimental de efectos sobre el feto atribuibles a cloxacilina aunque, 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.

La cloxacilina se excreta por leche materna y, en consecuencia, se deberá tener precaución cuando se administre a madres en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han descrito.

4.8. Reacciones adversas

Como todos los medicamentos **Cloxacilina** puede tener efectos adversos.

Los efectos adversos de este medicamento son en general transitorios y leves.

- Reacciones de hipersensibilidad
- Los efectos adversos más comunes asociados a bencilpenicilinas son reacciones alérgicas y entre éstas, las más frecuentes son rash cutáneos.
- Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes son: urticaria, fiebre, dolor de articulaciones, eosinofilia, que aparecen en pocas horas o varias semanas desde el inicio del tratamiento.
- Otras reacciones alérgicas no habituales son: dermatitis exfoliativa y otras reacciones cutáneas, nefritis intersticial y vasculitis.
- La administración de bencilpenicilinas a un paciente alérgico puede dar lugar, raramente, a un shock anafiláctico con colapso y algunas veces con muerte en minutos; también puede aparecer angioedema y broncoespasmo.

Los pacientes que son alérgicos a bencilpenicilinas, probablemente lo son también a todas las penicilinas y a las cefalosporinas.



- Fórmula sanguínea
 - Se han registrado casos de anemia hemolítica y leucopenia tras la administración intravenosa de altas dosis de bencilpenicilinas; también se ha observado un aumento del tiempo de sedimentación y función plaquetaria defectuosa.
 - Tras la administración de dosis elevadas de sales de potasio y sodio de bencilpenicilinas, pueden aparecer desequilibrios en los electrolitos sanguíneos.

- Trastornos neurológicos
 - Con dosis muy altas de penicilinas pueden aparecer convulsiones y otros signos de toxicidad del sistema nervioso central, particularmente cuando se administra por vía intravenosa o en pacientes con fallo renal
 - Puede aparecer encefalopatía tras la administración intratecal.
- Función hepática
 - Se han registrado raramente, aumentos transitorios de los valores de las enzimas hepáticas.
 - Se ha comunicado muy raramente ictericia colestática y hepatitis.

- Trastornos gastrointestinales
 - Como con otros antibióticos se han comunicado muy raramente casos de colitis pseudomembranosa. Si esto ocurre se debe interrumpir el tratamiento.
 - Se pueden producir vómitos, diarrea y náuseas normalmente tras la administración por vía oral.
 - Ocasionalmente se ha informado de mal gusto de boca.

Se pueden dar casos de flebitis tras la administración intravenosa de este medicamento.

Algunos pacientes con sífilis, experimentaron reacción de Jarisch-Herxheimer muy poco tiempo después de iniciar el tratamiento con penicilinas y esto probablemente es debido a la liberación de endotoxinas por parte de treponemas muertos.

Las reacciones pueden ser peligrosas en sífilis cardiovascular o donde hay un riesgo serio de daño local como con la atrofia óptica.

4.9. Sobredosificación

Si se produjese una reacción de hipersensibilidad, se suspenderá la administración de cloxacilina y se aplicará el tratamiento específico adecuado (antihistamínicos, adrenalina, corticoides, etc).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Cloxacilina ejerce su actividad bactericida sobre el crecimiento y división de la bacteria mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, aunque aún no se conocen exactamente los mecanismos implicados.

Los peptidoglicanos mantienen la pared celular bacteriana rígida, protegiendo a la bacteria contra la ruptura osmótica. Las bencilpenicilinas inhiben el paso final de la unión del peptidoglicano mediante su unión a las transpeptidasas, proteínas fijadoras de penicilinas (PBP), que están situadas en la superficie interior de la membrana celular bacteriana, inactivándolas. Sin embargo, actualmente se ha observado que también pueden inhibirse otros pasos iniciales en la síntesis de la pared celular. Otros mecanismos implicados incluyen la lisis bacteriana a causa de la inactivación de inhibidores endógenos de autolisinas bacterianas.

La cloxacilina sódica tiene una actividad bactericida con un modo de acción similar al de las bencilpenicilinas, pero es resistente a las penicilinasas estafilocócicas. Posee un espectro antibacteriano similar a la Meticilina.

El espectro de actividad de la cloxacilina comprende los siguientes microorganismos:

Aerobios Gram - positivos

- Estafilococos productores y no productores de penicilinasas



- Estreptococos incluyendo: *Streptococcus agalactiae* (grupo B), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (grupo A), algunos estreptococos viridans

Aerobios Gram - negativos

- Algunas cepas de *Escherichia coli*
- *Neisseria gonorrhoea*
- *Neisseria meningitidis*
- *Pasteurella multocida*
- Algunas cepas de *Proteus mirabilis*
- *Spirillum minus*
- *Streptobacillus moniliformis*

Anaerobios

- *Bacillus anthracis*
- *Clostridium perfringes*
- *Clostridium tetani*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Erysipelothrix rhusiopathiae*
- *Fusobacterium* spp
- *Listeria monocytogenes*
- *Peptostreptococcus* spp
- *Prevotella (Bacteroides non fragilis)*

Otros microorganismos

- *Actinomyces*
- Espiroquetas: *Borrelia*, *Leptospira* y *Treponema* spp.

Entre los microorganismos resistentes a cloxacilina se incluyen:

Aerobios Gram - positivos

- *Enterococcus faecalis*

Aerobios Gram - negativos

La mayoría de los bacilos gram - negativos son resistentes a cloxacilina, incluyendo:

- Enterobacteriaceas
- Pseudomonas spp.

Otros microorganismos

- Micobacterias
- Hongos
- Micoplasmas
- Rickettsias

La concentración mínima inhibitoria, para los estafilococos sensibles productores y no productores de penicilinasas, es de 1 a 4 $\mu\text{g} / \text{ml}$.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La cloxacilina sódica se absorbe incompletamente a través del tracto gastrointestinal tras su administración por vía oral y la absorción se ve disminuida con la presencia de alimentos en el estómago. Después de la administración de una dosis de 500 mg por vía oral en pacientes en ayunas durante 1 a 2 horas, el pico de concentración plasmática obtenido fue de 7 a 14 $\mu\text{g} / \text{ml}$,

La absorción es más completa cuando se administra por vía intramuscular. Treinta minutos después de la administración de 500 mg por vía intramuscular, el pico de concentración plasmática fue de 15 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Una dosis doble puede doblar la concentración plasmática.

La vida media es de aproximadamente 0,5 horas en individuos sanos y es más alta para recién nacidos

Unión a proteínas plasmáticas

La cloxacilina se une en un 94% a las proteínas plasmáticas.

Distribución

La cloxacilina difunde a través de la barrera placentaria, llega a la circulación fetal y se excreta a través de la leche materna.

También atraviesa ligeramente la barrera hematoencefálica excepto cuando las meninges están inflamadas.

Se alcanzan concentraciones terapéuticas en los líquidos pleural y sinovial, y también en hueso

Metabolismo y excreción

La cloxacilina se metaboliza hasta una cantidad determinada y tanto el fármaco inalterado como sus metabolitos se excretan a través de la orina mediante filtración glomerular y secreción tubular. Aproximadamente el 35% de la dosis administrada por vía oral se excreta por la orina y hasta un 10% a través de la bilis. Las concentraciones séricas aumentan si se administra conjuntamente con probenecid

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han llevado a cabo numerosos ensayos en animales de experimentación para estudiar la toxicidad de la cloxacilina.

Cuando se administra a dosis elevadas no se ha observado que el fármaco interfiera con la actividad cardíaca o modifique las funciones circulatoria o respiratoria.

La DL₅₀, dependiendo de la cepa y del sexo oscila entre 916 y 1630 mg/kg.

La DL₅₀ para ratas, por vía intraperitoneal es de 1630 mg/kg.

La DL₅₀ para ratones por vía intraperitoneal e intravenosa respectivamente es 1280 y 916 mg/kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

El vial no contiene excipientes.

La presentación de 500 mg va acompañada por una ampolla de 3,5 ml de agua para inyección como diluyente.

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Cloxacilina IPS debe almacenarse a temperaturas inferiores a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cloxacilina IPS 500 mg polvo para solución inyectable EFG: un vial de vidrio incoloro provisto de tapón de bromobutilo y cápsula de aluminio con cierre tipo *flip-off* que contiene 500 mg de Cloxacilina y una ampolla de vidrio incoloro con 3,5 ml de agua para inyección.

Cloxacilina IPS 1 g polvo para solución inyectable EFG: un vial de vidrio incoloro provisto de tapón de bromobutilo y cápsula de aluminio con cierre tipo *flip-off* que contiene 1 g de Cloxacilina.





6.6. Instrucciones de uso / manipulación

Disolver el contenido del vial en agua para inyección e inyectar lentamente durante 3-4 minutos en la vena o en el tubo por el cual el paciente recibe líquidos por vía intravenosa. Las soluciones reconstituidas deben administrarse inmediatamente.

Compatibilidad

Cuando se administra en solución, es compatible con la mayoría de las soluciones intravenosas usadas habitualmente.

7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización

IPS Farma S.L.

Ramírez de Arellano, 17 (Madrid)

- 28043 - España