

# DICLOXACILINA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

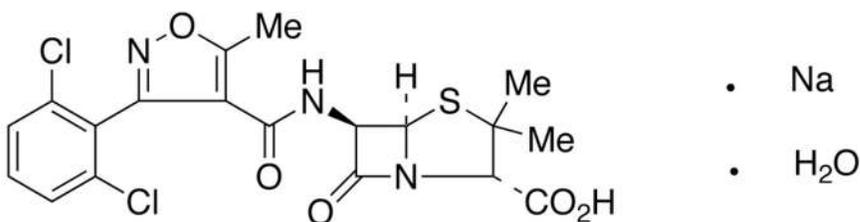
Dicloxacilina 500 mg cápsula.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Dicloxacilina sódica monohidrato equivalente a dicloxacilina 500 mg

Excipientes c.s.



(2S,5R,6R)-6-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-1,2-oxazol-4-carbonil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicio[3.2.0]heptano-2-carboxilato de sodio monohidrato.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Dicloxacilina 500 mg se presenta en forma de cápsulas para administración por vía oral.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

**Dicloxacilina** es un fármaco del grupo de las penicilinas resistentes a penicilinas. Esta indicada en el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos productores de penicilinas que han demostrado la susceptibilidad al fármaco. Inicialmente se deben realizar pruebas de cultivo y sensibilidad para determinar el microorganismo causal y su sensibilidad al medicamento.

Puede considerarse el uso de Dicloxacilina para iniciar la terapia en casos de sospecha de infecciones por estafilococos resistentes antes de la disponibilidad de los resultados de pruebas de laboratorio. La dicloxacilina no debe ser utilizada en las infecciones causadas por organismos susceptibles a la penicilina G. Si las pruebas de susceptibilidad indican que la infección se debe a un organismo distinto de un estafilococo resistente, la terapia no debe continuarse con dicloxacilina.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de dicloxacilina cápsula y otras drogas antibacterianas, dicloxacilina cápsula sólo debe usarse para tratar o prevenir las infecciones que se ha comprobado o se sospecha fuertemente que es causada por bacterias susceptibles. Cuando están disponibles datos sobre cultivos e información de

susceptibilidad, deben ser considerados en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. A falta de estos datos, pueden contribuir a la selección empírica de la terapia los patrones epidemiológicos y de susceptibilidad locales.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

##### Vía de administración: Oral.

Siempre se deben realizar estudios bacteriológicos para determinar los microorganismos causales y su sensibilidad a la dicloxacilina y otras penicilinas penicilinasa-resistentes. La duración del tratamiento varía con el tipo y gravedad de la infección, así como la condición general del paciente, por lo tanto, debe ser determinada por la respuesta clínica y bacteriológica del paciente. En las infecciones graves por estafilococos, la terapia con dicloxacilina se debe continuar por lo menos 14 días. El tratamiento debe continuar durante al menos 48 horas después de que el paciente permanezca sin fiebre, asintomático y sus cultivos dan negativos. El tratamiento de la endocarditis y osteomielitis puede requerir un plazo más largo de la terapia.

##### Uso con probenecid:

La administración concomitante de dicloxacilina y probenecid incrementa y prolonga los niveles séricos de la dicloxacilina. Probenecid disminuye el volumen aparente de distribución y reduce la velocidad de excreción inhibiendo competitivamente la secreción tubular renal de Dicloxacilina.

**Generalmente la terapia de penicilina-probenecid es limitada a infecciones, donde son necesarios niveles muy altos de penicilina en suero.**

Dicloxacilina cápsula no debe utilizarse como terapia inicial en infecciones graves, potencialmente mortales. La terapia con dicloxacilina se puede usar para dar seguimiento al uso previo de un agente parenteral tan pronto como están garantizadas las condiciones clínicas.

Las infecciones causadas por estreptococos del grupo A beta-hemolítico deben ser tratadas durante al menos 10 días para ayudar a prevenir la aparición de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis aguda.

- En Impétigo: (Especies: *Staphylococcus* y *Streptococcus*) 250 mg cuatro veces por 7 días, dependiendo de la respuesta clínica.
- Infección por *Staphylococcus aureus*: 125 mg a 500 mg cada 6 horas, máximo 2 g/día.
- Infecciones de piel y/o tejidos subcutáneos: (*Staphylococcus aureus* sensible a meticilina) 500 mg a veces al día.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la dicloxacilina, sensibilidad cruzada por otros betalactámicos, como las penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos.
- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se han presentado casos de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (shock anafiláctico con colapso) en pacientes tratados con penicilina (grupo de medicamentos que incluye a la dicloxacilina). La incidencia de shock anafiláctico en todos los pacientes tratados con penicilina es de entre 0,015 y 0,04 por ciento. El shock anafiláctico con resultado de muerte se ha producido en aproximadamente el 0,002 por ciento de los pacientes tratados. Aunque la anafilaxia es más frecuente después de una administración parenteral, se ha producido en pacientes que reciben penicilinas orales.

Cuando está indicada la terapia con penicilina, esta debe iniciarse sólo después de que se tenga información clara del paciente en cuanto a historia de alergias y medicamentos. Si se produce una reacción alérgica, el medicamento debe interrumpirse y el paciente debe recibir tratamiento de apoyo, por ejemplo, el mantenimiento artificial de la ventilación, aminas presoras, antihistamínicos, y corticosteroides.

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo dicloxacilina, y puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva a sobrecrecimiento de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de DACD. Las toxinas producidas por cepas de *C. difficile* causan aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarios a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía.

DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una revisión cuidadosa de la historia clínica, ya que se ha informado que DACD se produce más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma la DACD, puede ser necesario suspender el uso de los antibióticos en curso que no estén dirigidos contra *C. difficile*. Se deben instituir un adecuado control de fluidos y electrolitos, suplementación proteica, el tratamiento con antibióticos frente a *C. difficile* y evaluación quirúrgica de acuerdo a la necesidad clínica.

#### **Precauciones**

La prescripción dicloxacilina cápsula en ausencia de una infección bacteriana demostrada o sospecha fuerte o una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficio para el paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos.

La penicilina se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de alergias y/o asma significativos. Puede existir alergenicidad cruzada parcial entre dicloxacilina y otros antibióticos betalactámicos, incluyendo cefalosporinas, cefamicinas y otros 1-oxa-betalactámicos. Cada vez que se produzca reacciones alérgicas, la penicilina debe retirarse a menos que, en opinión del médico, la condición a tratar sea potencialmente mortal y susceptible únicamente a la terapia con penicilina.

No debe confiarse de la vía de administración oral en los pacientes con enfermedad grave, o con náuseas, vómitos, dilatación gástrica, cardioespasmo o hipermotilidad intestinal. Ocasionalmente, los pacientes no absorben cantidades terapéuticas de la penicilina administrada por vía oral.

El uso de antibióticos puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Si se producen nuevas infecciones por bacterias u hongos, el medicamento debe interrumpirse y tomar las medidas apropiadas.

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada debido al aumento del riesgo de neurotoxicidad; se recomienda supervisión y puede ser necesario ajustar la dosis.

Dar con precaución a pacientes con antecedentes de asma o alergias clínicamente importantes.

#### Uso pediátrico

Se aconseja revisar los niveles de sangre frecuentemente en este grupo con ajustes de dosis cuando sea necesario. Todos los recién nacidos tratados con penicilina deben ser estrechamente monitorizados para pruebas clínicas y de laboratorio de los efectos tóxicos o adversos. Experiencia en el período neonatal es limitada. Por lo tanto, no se recomienda una dosis para el recién nacido.

#### Pruebas de laboratorio

Se deben realizar estudios bacteriológicos para determinar los microorganismos causales y su susceptibilidad a la dicloxacilina.

Durante el tratamiento prolongado con dicloxacilina se debe llevar a cabo evaluación periódica de la función de los sistemas del organismo, incluyendo renal, hepático y hematopoyético.

Se debe tener información de cultivos de sangre, recuento células sanguíneas, antes de la iniciación de la terapia y por lo menos semanalmente durante el tratamiento con dicloxacilina.

Se deben realizar análisis de orina periódica, nitrógeno de urea en sangre y determinaciones de creatinina durante la terapia con dicloxacilina y se debe considerar cambios de dosis si estos valores son elevados. Si se sospecha o se sabe que existe algún deterioro de la función renal, debe ser considerada la reducción de la dosis total y monitorear los niveles sanguíneos para evitar posibles reacciones neurotóxicas.

Deben obtenerse periódicamente los valores de SGOT y SGPT durante la terapia para controlar las posibles anomalías de la función hepática.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### *Probenecid*

El probenecid administrado concomitantemente con penicilinas aumenta y prolonga los niveles séricos de penicilina.

##### *Warfarina y dicumarol*

El uso simultáneo de dicloxacilina y warfarina puede dar lugar a una disminución INR/tiempo de protrombina y la eficacia anticoagulante. Dicloxacilina puede reducir la respuesta anticoagulante a dicumarol y warfarina. Se sugiere una cuidadosa monitorización de los tiempos de protrombina durante el tratamiento concomitante, y la dosis del anticoagulante se debe ajustar según sea necesario. El mecanismo de esta posible interacción no está clara, pero puede ser debido a la inducción de enzimas hepáticas.

##### *Metotrexato*

El uso simultáneo de dicloxacilina y metotrexato puede resultar en una mayor exposición a metotrexato.

##### *Tetraciclinas*

El uso simultáneo de las penicilinas y tetraciclinas puede antagonizar el efecto bactericida de la penicilina, lo que dará lugar a la disminución de la eficacia antibacteriana se debe evitar el uso concomitante de estos fármacos.

##### *Aminoglucósidos*

El uso concomitante de aminoglucósidos y penicilinas puede ocasionar la pérdida de eficacia de los aminoglucósidos.

##### *Anticonceptivos*

El uso simultáneo de dicloxacilina y anticonceptivos, puede resultar en disminución de la eficacia anticonceptiva.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

## Embarazo

### Categoría B

Los estudios de reproducción realizados en ratón, rata y conejo no han revelado evidencia de alteraciones en la fertilidad o daño al feto. La experiencia humana durante el embarazo no ha mostrado ninguna evidencia de los efectos adversos en el feto. Sin embargo, no hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que muestran de manera concluyente que los efectos nocivos de estos fármacos sobre el feto pueden ser excluidos. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

## Lactancia

Las penicilinas se excretan en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administran penicilinas a una mujer lactante.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de dicloxacilina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por sistemas orgánicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Diarrea, náusea, Vómitos. Colitis hemorrágica.
Trastornos hepáticos	Frecuencia no conocida	Hepatotoxicidad, caracterizada por fiebre, náuseas y vómitos asociados con las pruebas de función hepática anormal, niveles de SGOT principalmente elevadas.
Trastornos renales	Frecuencia no conocida	Nefrotóxicidad.
Trastornos urogenitales	Frecuencia no conocida	Daño tubular renal y nefritis intersticial. Las manifestaciones de esta reacción pueden incluir erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, hematuria, proteinuria e insuficiencia renal. Nefropatía.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmune	Frecuente	Reacción anafiláctica.*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Reacciones neurotóxicas, especialmente con pacientes con insuficiencia renal.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis, neutropenia y depresión de la médula ósea.

\* La incidencia de reacciones alérgicas de hipersensibilidad a las penicilinas oscila entre 0,7 % y 10 %. Sensibilización suele ser el resultado de un tratamiento previo, pero algunas personas han tenido reacciones inmediatas a la penicilina cuando se tratan por primera vez. En tales casos, se piensa que los pacientes pueden haber tenido una exposición previa a la droga a través de cantidades traza presentes en la leche y vacunas.

Hay dos tipos de reacciones alérgicas a la penicilina se observan clínicamente, inmediata y retrasada.

Las reacciones inmediatas por lo general ocurren dentro de los 20 minutos de la administración y el rango en severidad es de urticaria y prurito a angioedema, laringoespasma, broncoespasmo, hipotensión, colapso vascular y muerte. Tales reacciones anafilácticas inmediatas son muy raras y por lo general se producen después de la terapia parenteral, pero se han producido en los pacientes que recibieron la terapia oral. Otro tipo de reacción inmediata, una reacción acelerada, se puede producir entre 20 minutos y 48 horas después de la administración y puede incluir urticaria, prurito y fiebre. Aunque ocasionalmente ocurren laríngeo edema, laringoespasma e hipotensión, la fatalidad es infrecuente.

Reacciones alérgicas retardadas a la terapia de la penicilina por lo general ocurren después de 48 horas y algunas veces hasta de dos a cuatro semanas después del inicio de la terapia. Las manifestaciones de este tipo de reacción incluyen síntomas séricos similares a la enfermedad (es decir, fiebre, malestar general, urticaria, mialgia, artralgia, dolor abdominal) y varias erupciones en la piel. Puede causar náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, lengua negra o peluda y otros síntomas de irritación gastrointestinal, especialmente durante la terapia con penicilina oral.

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas de sobredosis:

En general, dicloxacilina no se asocia con efectos tóxicos agudos, incluso cuando accidentalmente se ha consumido en altas dosis. La sobredosis puede dar lugar a síntomas como trastornos gastrointestinales, desequilibrios renales y neurofísicos y desequilibrios de fluidos y electrolitos. En pacientes con insuficiencia renal grave, altas sobredosis pueden dar lugar a signos de toxicidad renal; puede ocurrir cristaluria.

En niños puede presentarse insuficiencia renal aguda y hematuria después de una sobredosis de dicloxacilina.

Actuación en caso de sobredosis:

No hay un antídoto específico para una sobredosis de dicloxacilina. El tratamiento consiste principalmente en la administración de carbón activado (normalmente no es necesario un lavado gástrico), o medidas sintomáticas. Se debe prestar particular atención al equilibrio de electrolitos y agua en los pacientes.

Dicloxacilina no se puede eliminar mediante hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos betalactámicos, penicilinas resistentes a la betalactamasa.

Código ATC: J01CF01

### **Microbiología**

Mecanismo de acción:

Dicloxacilina ejerce una acción bactericida contra microorganismos sensibles a la penicilina durante el estado de multiplicación activa. Dicloxacilina inhibe la biosíntesis de la pared celular bacteriana.

Actividad antibacteriana:

La dicloxacilina ha demostrado ser activa contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas.

Bacterias Gram-positivas

*Staphylococcus spp.*

Métodos de Prueba de Susceptibilidad:

Susceptibilidad de aislados de estafilococos a la dicloxacilina puede inferirse mediante el ensayo de penicilina y, o bien oxacilina o cefoxitina. Para aislamientos de estafilococos, la susceptibilidad a la penicilina implica la susceptibilidad a otros agentes  $\beta$ -lactámicos, y resistencia a la penicilina implica resistencia a la penicilinas destruyibles por penicilinasas. La resistencia a la oxacilina (o cefoxitina) implica resistencia a todos los otros agentes  $\beta$ -lactámicos, excepto nuevos agentes con actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. No se aconseja las pruebas de rutina de dicloxacilina.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Absorción:

Dicloxacilina sódica, es resistente a la destrucción por el ácido estomacal. La absorción de dicloxacilina sódica tras la administración oral es rápida pero incompleta. La comida en el tracto gastrointestinal disminuye la absorción de dicloxacilina. Los picos plasmáticos aparecen entre 1 y 1,5 horas. 500 mg produce concentraciones séricas máximas de 10 a 17 mcg/ml a 1 – 1,5 horas.

#### Distribución:

Una vez absorbido, dicloxacilina sódica se une en un 95% a 99% a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Dicloxacilina sódica, con dosis normales, presenta concentraciones insignificantes en el líquido cefalorraquídeo y ascitis. Se encuentra en concentraciones terapéuticas en el pleural, bilis y líquidos amnióticos.

#### Eliminación:

Dicloxacilina se excreta rápidamente como fármaco inalterado en la orina por filtración glomerular y secreción tubular activa. La vida media de eliminación para dicloxacilina sódica es de aproximadamente 0,7 horas.

Dicloxacilina no es dializable. Sólo cantidades mínimas se eliminan por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No hay estudios en animales a largo plazo se han realizado con este fármaco.

Los estudios sobre la reproducción (nafcilina) en ratas y conejos no muestran anomalías fetales o maternas antes de la concepción y de forma continua a través del destete (una generación).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Dióxido de silicio, estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

### **6.3. Periodo de validez**

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Dicloxacilina 500 mg se presenta en caja por 20, 50, 100 y 250 cápsulas en sobres de aluminio-foil.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

#### **7. FABRICANTE**

Syntofarma S.A.

Calle 166 # 19B – 42, Bogotá D.C., Cundinamarca, Colombia.

#### **8. TITULAR**

Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

#### **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

28/08/2015

#### **10. REFERENCIAS**

Food and Drug Administration (FDA). DAYLIMED Centro de Información Online de Medicamentos de la FDA. Biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=65c3e99b-ec77-416c-ad70-596d6f0a9c31&audience=professional> - Fecha de consulta: 28/08/2015

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8478f242-c715-4984-ac1d-dc79dc28665e&audience=professional> - Fecha de consulta: 28/08/2015