

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 g polvere per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere per soluzione iniettabile contiene:

Principio attivo

Flucloxacillina sodica monoidrata 1,088 g equivalente a 1,000 g di flucloxacillina acida anidra.

Eccipienti ad effetto noto: sodio (come sale di Flucloxacillina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile per uso intramuscolare/endovenoso

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 g è indicata per il trattamento di tutte le infezioni causate da germi sensibili alla flucloxacillina a carico dei vari organi e apparati.

La flucloxacillina, bloccando le β -lattamasi, potenzia l'azione di altre penicilline semisintetiche ad ampio spettro d'azione quali l'amoxicillina, l'ampicillina, e altri antibiotici della stessa classe.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose di FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1g è di 1g, un flaconcino, ogni 8 ore, per via intramuscolare.

Popolazione pediatrica

Nei bambini s'impiegano dosi minori in proporzione con il peso: in età compresa tra 2 e 10 anni 100mg/kg/die per via intramuscolare in dosi separate, non superando la dose di 33mg/kg/die per iniezione (1 ml=250 mg); in età inferiore a 2 anni è indicato dimezzare la dose

Insufficienza renale

Quando l'insufficienza renale è grave (clearance della creatinina minore di 10 ml/min) devono essere somministrate dosi inferiori oppure a intervalli più lunghi di quelli indicati. Non deve essere superata la dose di 2 g in unica somministrazione nelle 24 ore.

Poiché FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS non è eliminata per dialisi in quantità significativa, non è necessario aggiustare il dosaggio durante o dopo la dialisi.

Modo di somministrazione

La FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 g può essere somministrata per via intramuscolare o endovenosa. Il prodotto deve essere preparato e le iniezioni devono essere eseguite in condizioni di sterilità. Il prodotto ricostituito è da iniettarsi immediatamente, e qualunque residuo deve essere scartato.

Somministrazione intramuscolare

Sciogliere 1 g di FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS in 4 ml di solvente, una soluzione acquosa di lidocaina cloridrato 1%.

NOTA: il solvente contenente lidocaina cloridrato va usato solo per la somministrazione per via intramuscolare.

Somministrazione endovenosa (solo in ambito ospedaliero)

Iniezione e.v.

Sciogliere 1 g di FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS in 15-20 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Si consiglia di eseguire l'iniezione in un tempo di 3-4 min

Infusione e.v.

Sciogliere 1 g di FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS in una delle comuni soluzioni per somministrazione endovenosa, come soluzione fisiologica, glucosata al 5%, soluzione fisiologica con 5% di glucosio e sodio lattato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico, in particolare penicilline e cefalosporine, o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Generalmente controindicato in gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' richiesta un'adeguata anamnesi nel paziente su eventuali precedenti reazioni alle penicilline o alle cefalosporine o ad altri allergeni in particolare farmaci. Esiste la possibilità di allergia crociata tra le cefalosporine e altri antibiotici β -lattamici. Nei pazienti che riferiscono precedenti allergie a farmaci FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 g va somministrata con cautela. In

caso di reazione allergica si deve interrompere il trattamento, e istituire una terapia idonea. L'insorgere di anafilassi, in particolare, richiede l'adozione di opportune misure di emergenza, come somministrazione di adrenalina, corticosteroidi, antistaminici.

L'impiego prolungato di penicilline, così come di altri antibiotici, può favorire lo sviluppo di microorganismi resistenti (inclusi funghi), e la conseguente adozione di adeguate misure terapeutiche.

Il manifestarsi di diarree gravi e prolungate è messo in relazione con l'impiego di diverse classi di antibiotici; in tale evenienza si deve considerare la possibilità di una colite pseudomembranosa; in questi casi sono controindicati i farmaci inibitori della peristalsi. La somministrazione di antibiotici ad ampio spettro in pazienti con malattie gastrointestinali, coliti in particolare, dovrebbe essere effettuata con cautela.

L'insorgenza all'inizio del trattamento di un eritema febbrile generalizzato associato a pustole può essere il sintomo di una pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui venga diagnosticata la PEAG, il trattamento con flucloxacillina deve essere interrotto e qualsiasi successiva somministrazione deve essere controindicata.

La somministrazione di flucloxacillina sodica può dar luogo, talora, a disturbi elettrolitici (ipernatremia), specialmente in presenza di insufficienza cardiaca e/o renale.

L'impiego di antibatterici ad alte dosi per brevi periodi nel trattamento della gonorrea può mascherare i sintomi di un'infezione luetica in incubazione; in tale caso è opportuno sottoporre il paziente anche ad analisi per diagnosticare la lue.

Si raccomanda cautela nei casi in cui flucloxacillina è co-somministrata con paracetamolo visto il maggior rischio di insorgenza di acidosi metabolica con gap anionico elevato (AMGAE). I pazienti ad elevato rischio di AMGAE sono in particolare quelli affetti da insufficienza renale severa, sepsi o malnutrizione, specialmente se vengono utilizzate le dosi giornaliere massime di paracetamolo.

Successivamente alla co-somministrazione di flucloxacillina e paracetamolo, si raccomanda un monitoraggio accurato per individuare l'insorgenza di disturbi dell'equilibrio acido-base, ovvero AMGAE, compresa la ricerca di 5-oxoprolina nelle urine.

Se il trattamento con flucloxacillina continua dopo la cessazione della somministrazione di paracetamolo, si consiglia di accertare che non vi siano segni di AMGAE, dato che esiste una possibilità che flucloxacillina mantenga il quadro clinico dell'AMGAE (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale: l'eliminazione della flucloxacillina è ritardata in presenza di insufficienza renale. Si raccomanda, pertanto, nei pazienti anurici o in quelli con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/minuto) a una dose massima di 2 g nelle 24 ore in un'unica somministrazione.

Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi e antisepsi.

Può verificarsi ipokaliemia (potenzialmente fatale) con l'uso di flucloxacillina, soprattutto a dosi elevate. L'ipokaliemia provocata da flucloxacillina può essere resistente all'integrazione di potassio. Si raccomanda il monitoraggio regolare dei livelli di potassio durante la terapia con le dosi più elevate di flucloxacillina. Bisogna prestare attenzione a questo rischio anche in caso di assunzione di flucloxacillina in associazione a diuretici che inducono ipokaliemia o in presenza di altri fattori di rischio per lo sviluppo di ipokaliemia (ad es. malnutrizione, disfunzione dei tubuli renali).

Eccipienti con effetto noto

Flucloxacillina K24 Pharmaceuticals 1g contiene 50,6 mg di sodio per flaconcino equivalente a 2,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Il trattamento con penicilline può determinare false positività del test di Coombs e di quelli per la glicosuria (reattivo di Fehling, di Benedict e "Clintest").

Il probenecid riduce l'eliminazione renale della flucloxacillina: pertanto, la contemporanea somministrazione di FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS con probenecid determina un aumento persistente dei livelli di flucloxacillina nel sangue.

Sebbene le penicilline e gli aminoglicosidi siano spesso utilizzati in combinazione per i loro effetti sinergici, in alcuni casi è stato dimostrato che un elevato rapporto penicillina/aminoglicoside (maggiore di 50:1), in un trattamento prolungato, comporta l'inattivazione chimica di entrambi i farmaci. Comunque, quando i prodotti dovessero essere assunti in concomitanza, non devono essere mescolati, perché si può produrre un precipitato.

Si raccomanda cautela quando flucloxacillina è co-somministrata con paracetamolo perché la co-somministrazione è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente in pazienti che presentano fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4.).

È stato segnalato che flucloxacillina (induttore del CYP450) riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. Se la somministrazione concomitante di flucloxacillina e voriconazolo non può essere

evitata, monitorare la potenziale perdita di efficacia di voriconazolo (per esempio mediante monitoraggio terapeutico del medicinale); può essere necessario aumentare la dose di voriconazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. Anche se gli studi sulla riproduzione condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti di tossicità fetale, il rischio di effetti dannosi per il feto a seguito di somministrazione di flucloxacillina non può essere escluso.

Allattamento

Poiché FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS passa nel latte materno, per le pazienti che allattano occorre decidere se rinunciare a nutrire al seno il lattante, o viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati segnalati in letteratura gli effetti della FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS sulla capacità di guidare o di impiego di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni da ipersensibilità

Gli effetti indesiderati osservati con l'impiego delle penicilline sono per lo più rappresentati da fenomeni di ipersensibilità, più frequentemente eruzioni cutanee quali eritema multiforme, orticaria, esantema maculo-papuloso o morbilliforme, e prurito. In casi eccezionali, di norma a seguito di somministrazione parenterale, possono verificarsi reazioni anafilattiche, talora gravi. In tali casi il trattamento va interrotto e si devono instaurare le opportune misure di emergenza. L'insorgenza delle suddette reazioni è più frequente in soggetti con una storia di ipersensibilità verso allergeni multipli, di asma, "febbre da fieno" e orticaria.

Apparato gastro-intestinale

Glossite, stomatite, nausea, vomito, diarrea, dolore epigastrico, flatulenza, anoressia. L'eventuale comparsa di diarrea grave o prolungata deve far pensare a una possibile insorgenza di colite pseudomembranosa.

Fegato

Sono stati osservati aumenti transitori delle transaminasi, lattico-deidrogenasi e fosfatasi alcalina, e rari casi di epatite, ittero colestatico, talora a insorgenza tardiva e decorso prolungato.

Esistono prove che il rischio di danno epatico indotto dalla flucloxacillina è aumentato nei soggetti portatori dell'allele HLA-B * 5701. Nonostante questa forte associazione, solo 1 portatore su 500-1000 svilupperà un danno epatico. Di conseguenza, il valore predittivo positivo del test dell'allele HLA-B * 5701 per il danno epatico è molto basso (0,12%) e lo screening di routine per questo allele non è raccomandato.

Apparato emo-linfopoietico

Eosinofilia, neutropenia, agranulocitosi, piastrinopenia e anemia, talora emolitica. Di norma reversibili con l'interruzione del trattamento, anche queste manifestazioni sono state considerate espressioni di ipersensibilità, talora su base autoimmune (neutropenia, anemia emolitica).

La neutropenia è stata più frequentemente osservata in pazienti trattati con antibiotici β -lattamici ad alti dosaggi e per periodi prolungati (oltre dieci giorni). La comparsa di febbre accompagnata da "rash" ed eosinofilia costituisce segnale d'allarme. Si raccomandano, pertanto, frequenti controlli della conta leucocitaria durante trattamenti di lunga durata con dosaggi elevati.

Rene

Sono stati osservati raramente aumenti dell'azotemia e della creatinina serica, con casi isolati di nefrite interstiziale.

Sistema nervoso centrale

Eccezionalmente, in corso di trattamenti con antibiotici β -lattamici a dosaggi elevati, in pazienti con insufficienza renale, è stata osservata encefalopatia metabolica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza non nota: PEAG -pustolosi esantematica acuta generalizzata (vedere paragrafo 4.4)

Patologie metaboliche e della nutrizione

Esperienza successiva all'immissione in commercio: casi molto rari di acidosi metabolica con gap anionico elevato quando flucloxacillina è co-somministrata con paracetamolo, in generale in presenza di fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza non nota: Ipokaliemia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un

monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non sono note segnalazioni di effetti tossici da sovradosaggio di flucloxacillina. Come per altre penicilline, il sovradosaggio può causare disturbi gastrointestinali e alterazione dell'equilibrio idrosalino, che richiedono un trattamento sintomatico e monitoraggio dell'equilibrio idrosalino. Sono possibili anche irritabilità neuromuscolare e convulsioni. FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: penicilline resistenti alle β -lattamasi. Codice ATC: [J01CF05](#).

Meccanismo d'azione

FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS è un antibiotico che inibisce la sintesi delle pareti delle cellule batteriche e non è inattivato dalle penicillinasi. A concentrazioni sufficientemente elevate, esso esercita anche un'azione battericida. La flucloxacillina agisce esclusivamente su microorganismi in fase di moltiplicazione, provocando la loro lisi.

La flucloxacillina è resistente all'acido, e può quindi essere somministrata sia per via orale che per via parenterale, raggiungendo concentrazioni elevate nel siero, nei tessuti dell'organismo, nell'espettorato e nelle urine.

Spettro d'azione: i microorganismi sui quali la flucloxacillina è attiva fanno parte principalmente delle specie di seguito elencate

| Batteri minimale | Concentrazione inibitrice rappresentativa (mcg/ml) |
|--|---|
| Staphylococcus aureus | 0.1-0.25 |
| Staphylococcus aureus, ceppi formatori di β -lattamasi | 0.25-0.50 |
| Staphylococcus epidermidis (diam.0.80) | 0.25-2.0 |
| Staphylococcus pyogenes (gruppo A) | 0.10 |
| Staphylococcus pneumoniae | 0.25 |

| | |
|--|------|
| Staphylococcus viridans | 0.50 |
| Bacillus anthracis | 0.50 |
| Clostridium tetani | 0.50 |
| Clostridium welchii | 0.25 |
| Neisseria meningitidis | 0.10 |
| Neisseria gonorrhoeae | 0.10 |
| Neisseria gonorrhoeae, ceppi formatori di β -lattamasi | 2.50 |

Pertanto FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS ha indicazione preferenziale nel trattamento delle infezioni dovute a germi gram-positivi (compresi gli stafilococchi penicillino-resistenti) e a Neisseria sensibile alla flucloxacillina; quindi nelle infezioni otorinolaringoiatriche, infezioni delle vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie, ferite infette e infezioni cutanee (foruncoli, carbonchio, altre piodermiti, acne infetta), flemmoni del pavimento della bocca, osteomielite, meningite, endocardite, setticemie, sovrainfezioni da stafilococchi.

Esistono prove che il rischio di danno epatico indotto dalla flucloxacillina è aumentato nei soggetti portatori dell'allele HLA-B * 5701. Nonostante questa forte associazione, solo 1 portatore su 500-1000 svilupperà un danno epatico. Di conseguenza, il valore predittivo positivo del test dell'allele HLA-B * 5701 per il danno epatico è molto basso (0,12%) e lo screening di routine per questo allele non è raccomandato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La flucloxacillina è resistente all'acido, quindi può essere somministrata sia per via orale che parenterale. Circa il 55% della dose orale di flucloxacillina è assorbita.

Distribuzione

Dopo somministrazione di una dose orale di 500 mg si ottengono concentrazioni seriche massimali di 15 mcg/ml; il t_{max} è di 40-90 minuti. Un'ora dopo la somministrazione endovenosa di una dose unica di 2 g, le concentrazioni seriche si elevano a circa 100 mcg/ml.

Per via endovenosa, le elevate concentrazioni iniziali si abbassano rapidamente, raggiungendo valori inferiori alle concentrazioni plasmatiche efficaci sul piano terapeutico approssimativamente 4 ore dopo la somministrazione.

Il legame alle proteine del siero è al 94%.

La flucloxacillina attraversa la placenta, e passa nel latte materno.

FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS presenta una buona diffusione tissutale. Tuttavia nel liquido cefalorachidiano raggiunge solo basse concentrazioni se le meningi non sono infiammate, e non raggiunge concentrazioni efficaci sul piano microbiologico.

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita di eliminazione della flucloxacillina è di circa 53 minuti. La flucloxacillina è principalmente eliminata per via renale. Nelle prime 8 ore dopo somministrazione orale nelle urine si ritrova il 55% (35%-76%) della dose e, dopo somministrazione endovenosa il 76,1% della dose somministrata sotto forma di prodotto. Nelle urine si ritrova un metabolita antibatterico, la 5-idrossimetil-flucloxacillina, il quale può contribuire per circa il 10% all'attività del prodotto e degli acidi penicilloici inattivi della penicillina e del suo metabolita (all'incirca il 5% del prodotto inattivo). Il tasso di eliminazione totale è dell'80%. Una piccola parte della flucloxacillina è eliminata con la bile. La somministrazione simultanea del probenecid riduce l'escrezione renale della flucloxacillina, il che porta a un'elevazione delle concentrazioni plasmatiche.

Cinetica in situazioni cliniche particolari

L'escrezione della flucloxacillina è ritardata in presenza di insufficienza renale. Nei pazienti che presentano anuria o insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/minuto) non si deve superare la dose massima di 2 g in unica somministrazione nelle 24 ore, sia per via orale che endovenosa. Poiché nelle emodialisi e nelle dialisi peritoneali non si osserva diminuzione della concentrazione serica di flucloxacillina, non si deve somministrare una dose complementare di prodotto.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati sperimentali non hanno evidenziato proprietà mutagene e carcinogene della flucloxacillina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Nel caso in cui FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS venga prescritta in concomitanza con amminoglicosidi, i due farmaci non dovranno essere

mescolati nello stesso flaconcino perché si può produrre un precipitato; per la stessa ragione non può essere mescolata con soluzioni di aminoacidi. Non può essere mescolata con emulsioni di grassi e sangue.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25° C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore.

Confezione da 50 flaconcini o da 100 flaconcini da 1g: astuccio contenente un flaconcino di polvere per soluzione iniettabile in vetro incolore di tipo III, con tappo in gomma butilica e capsula di alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

K24 PHARMACEUTICALS S.r.l. - Via G. Orsini, 46 - 80132 Napoli

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 g polvere per soluzione iniettabile confezione da 50 flaconcini AIC 033446028

FLUCLOXACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 g polvere per soluzione iniettabile confezione da 100 flaconcini AIC 033446030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO