

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1.NOME DO MEDICAMENTO

Flucloxacilina Azevedos 250 mg Cápsulas
Flucloxacilina Azevedos 500 mg Cápsulas

2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula de Flucloxacilina Azevedos doseada a 250 mg contém 272 mg de flucloxacilina sódica correspondente a 250 mg de flucloxacilina, 0.8064 mg de metilparabeno e 0.2016 de propilparabeno

Cada cápsula de Flucloxacilina Azevedos doseada a 500 mg contém 544 mg de flucloxacilina sódica correspondente a 500 mg de flucloxacilina, 1.2288 mg de metilparabeno e 0.3072 de propilparabeno.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3.FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas de gelatina dura de cor azul.

4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1Indicações terapêuticas

A flucloxacilina está indicada no tratamento de infecções nos seguintes locais, quando causadas por organismos sensíveis, particularmente *Streptococcus* e *Staphylococcus* (ver 5.1 Propriedades farmacodinâmicas para mais informação):

Infecções da pele, por ex.: furunculose, carbúnculo, abscesso, impetigo

Tecidos moles subcutâneos, por ex.: celulite, linfagite

Feridas traumáticas, cirúrgicas e de queimaduras

Ossos, por ex.: artrite, osteíte, osteomielite

Ouvido externo, por ex.: otite externa

Infecções do tracto respiratório inferior, por ex.: abscesso pulmonar, pneumonia, broncopneumonia Infecções do tracto respiratório superior, por ex.: tonsilite, sinusite, faringite

Empiema (como parte do regime combinado) (em conjugação com drenagem)

Meningite, por ex.: meningite estafilocócica

Tracto urinário e genital

Intestino delgado e cólon.

No tratamento de infecções graves como por exemplo endocardite e septicémia, particularmente septicémia estafilocócica, recomenda-se a utilização de flucloxacilina por via parentérica. A flucloxacilina está indicada para profilaxia na cirurgia cardiovascular (próteses valvulares e próteses arteriais) e cirurgia ortopédica (artroplastia, osteossíntese e artrotomia) pelo potencial patogénico dominante dos estafilococos durante estes procedimentos cirúrgicos.

A flucloxacilina é eficaz para o tratamento de infecções devidas a *Streptococcus* A beta-hemolíticos tal como úlcera na garganta e erisipela, bem como queimaduras infectadas, contudo a penicilina (G ou V) é o tratamento de primeira escolha.

A flucloxacilina não está indicada para prevenção de febre reumática.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração:

Administração por via oral (a terapêutica parentérica é indicada se a via oral for considerada impraticável ou desadequada, tal como no caso de diarreia severa ou vômitos, e em particular no tratamento urgente de infecções graves). Recomenda-se um tratamento de pelo menos de 10 dias para qualquer infecção causada por estreptococos beta-hemolítico.

Flucloxacilina Azevedos Cápsulas deve ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

A cápsula deve ser tomada com um copo cheio de água (250 ml), a fim de reduzir o risco de dor esofágica (ver secção 4.8).

Os doentes não devem deitar-se imediatamente após a toma de Flucloxacilina Azevedos.

Adultos e crianças com mais de 12 anos

A dose recomendada é de 500 mg de 8/8 horas. No entanto, em caso de necessidade, podem administrar-se até 3 g/dia, fraccionados em três ou quatro tomas.

Crianças com menos de 12 anos

A dose média recomendada é de 50 mg/kg/dia fraccionados em três tomas, administradas de 8 em 8 horas.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose; tal como para os adultos, só será necessário no caso de insuficiência renal (ver insuficiência renal).

Insuficiência renal

A excreção de flucloxacilina está diminuída nos casos de insuficiência renal. Nos doentes com depuração da creatinina < 10 ml/min a dose recomendada é de 1g de 8 em 8 ou de 12 em 12 horas.

(Em doentes anúricos, a dose máxima é de 1 g de 12 em 12 horas).

Os níveis séricos de flucloxacilina não são diminuídos por hemodiálise, nem por diálise peritoneal.

Deste modo, a diálise não necessita de ser acompanhada por uma dose adicional.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes .

A flucloxacilina é uma penicilina e não deve ser administrado a doentes com casos prévios de hipersensibilidade a antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas) .

A flucloxacilina está contra-indicada em doentes com história prévia de icterícia ou disfunção hepática associada a este antibiótico.

Está contra-indicada a administração ocular.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de se iniciar a terapêutica com Flucloxacilina, deverá ser cuidadosamente investigada a ocorrência prévia de reacções de hipersensibilidade a beta-lactâmicos.

Estão documentados casos de sensibilidade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas.

Foram relatados casos de reacções de hipersensibilidade graves ou ocasionalmente fatais (anafilaxia) em doentes tratados com antibióticos beta-lactâmicos. Embora a anafilaxia seja mais frequente após a terapêutica por via parentérica, ocorreu também em doentes com terapêutica oral. Estas reacções são mais prováveis de ocorrerem em indivíduos com história de hipersensibilidade aos betalactâmicos.

Se ocorrer uma reacção alérgica, a administração de flucloxacilina deve ser interrompida e instituída a terapêutica apropriada. Reacções anafilactóides graves necessitam de um tratamento imediato de emergência com adrenalina. Pode ser também necessário oxigénio, esteróides intravenosos, ventilação assistida, incluindo intubação.

Foram registados casos de hepatite, principalmente do tipo colestático e, muito raramente, morte, na maioria em doentes com doença grave subjacente. Estes registos foram mais frequentes com o aumento da idade ou após tratamento prolongado (Ver 4.8 Efeitos indesejáveis). A flucloxacilina deve ser utilizado com precaução em doentes com evidência de insuficiência hepática.

A flucloxacilina tem sido associada a ataques agudos de porfíria, não sendo considerada segura em doentes que sofram de porfíria.

É essencial uma precaução especial nos recém-nascidos, devido ao risco de hiperbilirrubinémia.

Estudos demonstraram que, em doses elevadas após administração parentérica, flucloxacilina pode deslocar a bilirrubina da sua ligação às proteínas plasmáticas, podendo desta forma predispor para uma situação de icterícia nuclear num bebé com icterícia. Adicionalmente, é essencial um cuidado especial nos recém-nascidos devido ao potencial para concentrações séricas elevadas de flucloxacilina, que resultam de uma velocidade de excreção renal reduzida.

No caso de tratamentos prolongados (ex. osteomielite, endocardite), recomenda-se uma monitorização regular das funções hepática e renal.

A utilização prolongada pode ocasionalmente resultar num sobrecrecimento de organismos não susceptíveis.

A ocorrência, no início do tratamento, de um quadro febril associado a eritema generalizado pode ser um sintoma de pustulose exantematosa generalizada aguda (PEAG) (ver secção 4.8). Em caso de diagnóstico de PEAG, deverá interromper-se o tratamento com flucloxacilina, sendo contraindicada qualquer administração subsequente de flucloxacilina.

Conteúdo em sódio: O sal sódico de flucloxacilina contém sódio. Este facto deve ser considerado nas situações em que os doentes estão sujeitos a dietas restritas em sódio.

Nos doentes com insuficiência renal é necessário ajustar a posologia (ver 4.2 Posologia e modo de administração).

Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de flucloxacilina com paracetamol, devido ao maior risco de acidose metabólica com hiato aniónico aumentado (HAGMA - High anion gap metabolic acidosis). Doentes com risco elevado de HAGMA são aqueles em particular que apresentam um compromisso grave da função renal, sepsia ou malnutrição, especialmente quando são utilizadas as doses diárias máximas de paracetamol.

Após a coadministração de flucloxacilina e paracetamol, recomenda-se uma monitorização cuidadosa, a fim de detetar o aparecimento de desequilíbrios ácido-base, nomeadamente HAGMA, incluindo a pesquisa de 5-oxoprolina na urina.

Caso a flucloxacilina continue a ser administrada após a interrupção do paracetamol, é aconselhável assegurar que não existem sinais de HAGMA, dado que existe a possibilidade do quadro clínico de HAGMA ser mantido pela flucloxacilina (ver secção 4.5).

Pode ocorrer hipocaliemia (potencialmente fatal) com a utilização de flucloxacilina, especialmente em doses elevadas. A hipocaliemia causada pela flucloxacilina pode ser resistente à suplementação com potássio. Recomenda-se a medição regular dos níveis de potássio durante a terapêutica com doses mais elevadas de flucloxacilina. É igualmente necessário ter atenção a este risco aquando da associação da flucloxacilina a diuréticos indutores de hipocaliemia ou quando estão presentes outros fatores de risco para o desenvolvimento de hipocaliemia (por exemplo, malnutrição, disfunção tubular renal).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Medicamentos bacteriostáticos podem interferir com a acção bactericida da flucloxacilina.

O probenecide diminui a secreção tubular renal da flucloxacilina. A administração concomitante de probenecide atrasa a excreção renal da flucloxacilina.

O uso concomitante de flucloxacilina com paracetamol deve ser feito com precaução, dado que a toma conjunta foi associada a acidose metabólica com hiato aniónico aumentado, especialmente em doentes com fatores de risco. (ver secção 4.4).

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez:

A utilização de penicilinas na gravidez é geralmente considerada segura. Estudos em animais com flucloxacilina demonstraram a não existência de efeitos teratogénicos. A informação disponível sobre a utilização de flucloxacilina na gravidez humana é limitada. A flucloxacilina só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios se sobrepuserem aos possíveis riscos associados ao tratamento.

Aleitamento:

A flucloxacilina é eliminada em quantidades vestigiais no leite materno.

A flucloxacilina pode ser administrado durante o período de lactação. Com excepção do risco de sensibilização, não existem efeitos nocivos para o lactente.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A seguinte convenção tem sido utilizada na classificação de efeitos indesejáveis: muito frequentes ($>1/10$), frequentes ($>1/100$, $<1/10$), pouco frequentes ($>1/1000$, $<1/100$), raros ($>1/10,000$ $<1/1000$) e muito raros ($<1/10,000$).

A menos que haja informação em contrário, a frequência de ocorrência dos efeitos adversos resulta da informação proveniente de relatórios de Farmacovigilância de pós-comercialização ao longo de mais de 30 anos.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raros: Neutropenia (incluindo agranulocitose) e trombocitopenia. Estes efeitos são reversíveis quando o tratamento é descontinuado. Eosinofilia.

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Choque anafilático (com excepção da administração oral) (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização), edema angioneurótico.

Se ocorrer alguma reacção de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado (ver também Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas).

Doenças do sistema nervoso

Muito raros: Em doentes com insuficiência renal pode ocorrer distúrbios neurológicos com convulsões, com a administração I.V. de doses elevadas.

Doenças gastrintestinais

*Frequentes: Distúrbios gastrointestinais ligeiros.

Muito raros: Colite pseudomembranosa.

Se se desenvolver colite pseudomembranosa, o tratamento com Flucloxacilina deve ser interrompido e deve ser iniciada uma terapêutica apropriada, por exemplo, vancomicina oral.

Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Dor esofágica e acontecimentos relacionados *

* esofagite, queimadura esofágica, irritação da garganta, dor orofaríngea ou dor na boca

Afecções hepatobiliares

Muito raros: Hepatite e icterícia colestática (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Alteração dos valores dos testes de função hepática (reversível quando o tratamento é interrompido).

A hepatite e a icterícia colestática podem durar para além dos dois meses após o tratamento. Em alguns casos o seu desenvolvimento tem sido demorado, prolongando-se por vários meses. Muito raramente, foram observadas mortes, quase sempre em doentes com doenças graves subjacentes.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Não frequentes: Rash, urticária e púrpura.

Muito raros: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Frequência desconhecida: PEAG - pustulose exantematosa generalizada aguda (ver secção 4.4)

(ver também Doenças do sistema imunitário).

Afecções músculoqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito raros: Por vezes, reacções de artralgia e mialgia desenvolvem-se mais de 48 horas após o início do tratamento.

Doenças renais e urinárias.

Muito raros: Nefrite intersticial.

Este efeito é reversível quando o tratamento é interrompido.
Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito raros: Por vezes ocorre febre mais de 48 horas após o início do tratamento.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Experiência pós comercialização: casos muito raros de acidose metabólica com hiato aniónico aumentado, quando a flucloxacilina é utilizada concomitantemente com o paracetamol, geralmente na presença de fatores de risco (ver secção 4.4.).

Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):
Hipocaliemia

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Podem observar-se efeitos gastrointestinais tais como náuseas, vómitos e diarreia, devendo ser instituída terapêutica sintomática.

Flucloxacilina não é eliminada da circulação sanguínea por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.1.3 – Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Penicilinas. Isoxazolilpenicilinas.

Código ATC: J01 CF 05

A flucloxacilina é um antibiótico de largo espectro do grupo das isoxazolpenicilinas; não é inativado pelas beta-lactamases estafilocócicas.

A flucloxacilina, ao actuar na síntese da parede bacteriana, exerce uma acção bactericida contra os estreptococos, estafilococos, incluindo estirpes produtoras de β -lactamases, Clostridium e Neisseria.

Não é activo contra estafilococos meticilina-resistentes.

In vitro, as seguintes espécies são geralmente sensíveis à acção bactericida de flucloxacilina:

(As concentrações inibitórias mínimas (MIC) de flucloxacilina são referidas de seguida.)

| Microrganismo | MIC (mg/l) |
|---------------|------------|
|---------------|------------|

| | |
|--|----------|
| Staphylococcus aureus | 0,1-0,25 |
| Staphylococcus aureus (β -lactamase +) | 0,25-0,5 |
| Streptococcus pneumoniae | 0,25 |
| Streptococcus pyogenes (β -hemolítico grupo A)* | 0,1 |
| Streptococcus grupo viridans | 0,5 |
| Clostridium tetani | 0,25 |
| Clostridium welchii | 0,25 |
| Neisseria meningitidis | 0,1 |
| Neisseria gonorrhoeae | 0,1 |
| Neisseria gonorrhoeae (β -lactamase +) | 2,5 |

*Os Streptococcus beta-hemolíticos do Grupo A são menos sensíveis às penicilinas isoxazólicas do que às penicilinas G ou V.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Flucloxacilina é estável em meio ácido podendo deste modo ser administrado por via oral ou parentérica. As concentrações plasmáticas máximas de flucloxacilina obtidas cerca de uma hora depois são as seguintes:

- Depois da administração de uma dose por via oral de 250 mg (em indivíduos em jejum): aproximadamente 8,8 mg/l.
- Depois da administração de uma dose por via oral de 500 mg (em indivíduos em jejum): aproximadamente 14,5 mg/l.
- Depois da administração de uma dose por via i.m. de 500 mg: aproximadamente 16,5 mg/l.

A quantidade total absorvida por via oral representa aproximadamente 79% da quantidade administrada.

Distribuição

95% de flucloxacilina está ligada às proteínas plasmáticas.

Flucloxacilina distribui-se facilmente por todos os tecidos. Mais especificamente, foram detectadas concentrações activas de flucloxacilina nos ossos: 11,6 mg/l (osso compacto) e 15,6 mg/l (osso esponjoso), com uma concentração sérica média de 8,9 mg/l.

Ao atravessar as meninges, flucloxacilina difunde-se em apenas pequena quantidade para o fluído cerebrospinal em indivíduos cujas meninges não estão inflamadas.

Flucloxacilina é excretada em pequena quantidade no leite materno.

Metabolismo

Em indivíduos normais, aproximadamente 10% de flucloxacilina administrada é metabolizada a ácido penicilóico. O tempo de semi-vida de eliminação é cerca de 53 minutos.

Eliminação

A excreção ocorre principalmente por via renal. 65,5% (via oral) a 76,1% (via parentérica) da dose administrada é excretada na urina na forma inalterada em 8 horas. Uma pequena parte da dose administrada é excretada na bÍlis. A excreção de flucloxacilina é mais lenta nos casos de insuficiência renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva.

Foram realizados estudos de genotoxicidade com flucloxacilina, mas não se verificaram alterações nos estudos de reprodução ou de toxicidade de dose repetida indicativos de toxicidade genética.

Não foram realizados estudos do potencial carcinogénico com flucloxacilina uma vez que esta se destina a tratamento de curta duração.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Estearato de magnésio, dióxido de titânio (E171), índigo carmim (E132), metilparabeno, propilparabeno e gelatina.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo ou 14, 24 ou 28 ou 56 cápsulas. As cápsulas encontram-se em blisters de Alu-Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.
Estrada Nacional 117-2 Alfragide
2614-503 Amadora
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Flucloxacilina Azevedos a 250 mg Cápsulas.
Embalagem de 14 Cápsulas

Embalagem de 28 Cápsulas
Embalagem de 56 Cápsulas

Flucloxacilina Azevedos a 500 mg Cápsulas
Nº de registo 5051149 - Embalagem de 14 Cápsulas
Nº de registo 5585849 - Embalagem de 24 Cápsulas
Nº de registo 5051156 - Embalagem de 28 Cápsulas
Nº de registo 5051164 - Embalagem de 56 Cápsulas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da Primeira AIM: 24 de Setembro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO