

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cloxacillin Macure 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Cloxacillin Macure 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 1,09 g kloxacillinnatriummonohydrat motsvarande 1 g kloxacillin.
En injektionsflaska innehåller 2,18 g kloxacillinnatriummonohydrat motsvarande 2 g kloxacillin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: natrium.

En injektionsflaska med Cloxacillin Macure 1 g innehåller 50 mg natrium.

En injektionsflaska med Cloxacillin Macure 2 g innehåller 100 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kloxacillin används för att behandla infektioner orsakade av penicillinasproducerande stafylokocker.

Kloxacillin används för att behandla följande infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 5.1).

- Hud- och mjukdelsinfektioner.
- Endokardit.
- Osteomyelit.
- Sepsis.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer gällande lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Följ lokala/nationella riktlinjer för antibiotikabruk.

Dosering

Vuxna

Intramuskulär injektion: 0,5-1 g 4 gånger per dygn. Lösningen ska administreras som en djup intramuskulär injektion. Intramuskulär injektion rekommenderas inte vid svåra infektioner.

Intravenös injektion: 1-2 g, 3-4 gånger per dag. Lösningen ska ges jämnt, 1 g under minst 3-4 minuter, om möjligt i en stor ven.

Intermittent intravenös infusion (korttidsinfusion): 2 g 4(-6) gånger per dygn. Lösningen ska ges jämnt som infusion under 20(-30) minuter.

Kontinuerlig intravenös infusion: Normaldos är 6 g per dygn.
Denna dos kan vid allvarliga infektioner ökas upp till 12 g per dygn.

Pediatrisk population

Intramuskulärt: 50 mg/kg kroppsvikt och dygn fördelat på 4 doser.

Intravenöst: 100 mg/kg kroppsvikt och dygn (eller mer) fördelat på 4-6 doser.

Endokardit

1 g 6 gånger dagligen eller 2 g 4 gånger dagligen. Kloxacillin bör ges i kombination med en aminoglykosid under behandlingens första vecka. I allvarliga fall kan dosen ökas till 12 g/dygn, fördelad på 2 g 6 gånger dagligen alternativt 12 g/dygn som kontinuerlig infusion.

Kraftigt nedsatt njurfunktion

Elimineringen av kloxacillin är minskad vid kraftigt nedsatt njurfunktion. På grund av låg toxicitet behövs vanligtvis ingen dosjustering. Mycket höga doser ska dock ändå undvikas om de inte är kliniskt nödvändiga, och symtom på toxicitet ska övervakas (se avsnitt 4.9).

Parenteral behandling indikeras då patienten inte kan ta isoxazolympenicilliner via munnen, samt i avancerade fall där höga serumkoncentrationer måste uppnås snabbt. På grund av låg toxicitet kan mycket höga doser vid behov ges utan ökad risk för biverkningar. Vid osteomyelit och andra tillstånd där det är svårt att uppnå tillräckliga antibiotikakoncentrationer i det infekterade området ska behandlingen enligt behov pågå i månader eller år. Detta innebär att den inledande intravenösa behandlingen ska ersättas med ett peroralt isoxazolympenicillin.

Administreringsätt

Kloxacillin ges intramuskulärt eller intravenöst. När höga doser ska ges intravenöst kan kloxacillin med fördel administreras via intermittent intravenös infusion, vilket åstadkommer mycket höga serumkoncentrationer.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra penicilliner och cefalosporiner (typ I-reaktioner).

4.4 Varningar och försiktighet

Korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner kan förekomma.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridioides difficile* kan förekomma. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Vid administrering av höga parenterala doser till patienter med kraftigt reducerad njurfunktion eller blodhjärnbarriärskada kan neurologiska komplikationer i form av kramper förekomma. Om sådana symptom skulle uppträda bör dosen reduceras.

Cloxacillin Macure 1 g innehåller 50 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Cloxacillin Macure 2 g innehåller 100 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med kloxacillin kan kräva dosjustering: metotrexat och warfarin.

Ett allvarligt fall med svår toxisk reaktion på metotrexat har beskrivits där patienten samtidigt behandlades med furosemid och penicillin V vilka är organiska syror som kan hämma den tubulära

sekretionen av metotrexat. En misstänkt interaktion finns också beskriven efter kombinationen metotrexat/mezlocillin samt ett annat fall efter kombinationen metotrexat och amoxicillin.

Flera fall har rapporterats där effekten av warfarin minskade vid samtidig peroral behandling med kloxacillin. Oklar mekanism.

Probenecid hämmar den renala utsöndringen av kloxacillin och högre plasmakoncentrationer kan således upprätthållas under längre tid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

Kloxacillin utsöndras i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kloxacillin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vanligast är hudutslag som förekommer hos cirka 4 % av parenteralt behandlade patienter.

Följande konvention används för att klassificera biverkningar: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Infektioner och infestationer			Pseudomembranös kolit
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner
Blodkärll	Tromboflebit (vid intravenös injektion)		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar		
Lever och gallvägar			Kolestatisk leverskada
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Urtikaria	
Njurar och urinvägar			Njurskada, förhöjt serumkreatinin

Lokal smärta kan uppträda vid intramuskulär injektion.

Svampöverväxt i munhåla och buk kan förekomma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Stora doser tolereras vanligen väl. Bl a vid nedsatt njurfunktion och defekt blodhjärnbarriär har dock parenteral tillförsel av höga doser givit toxiska symtom. Akuta reaktioner beror främst på överkänslighet.

Symtom

Toxiska reaktioner; illamående, kräkningar, diarré, elektrolytrubbningar, medvetandesänkning, muskelfascikulationer, myoklonier, kramper, koma, hemolytiska reaktioner, njursvikt, acidosis. I undantagsfall kan anafylaktisk reaktion inträffa inom 20-40 minuter.

Behandling

Symtomatisk behandling. I svåra fall hemoperfusion eller hemodialys.

Vid anafylaktisk reaktion: Epinefrin (adrenalin) 0,1-0,5 mg långsamt intravenöst. Hydrokortison 200 mg intravenöst, eventuellt prometazin 25 mg intravenöst. Vätska. Acidoskorrektion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: betalaktamasresistenta penicilliner, ATC-kod: J01CF02.

Verkningsmekanism

Kloxacillin tillhör gruppen isoxazolylpenicilliner, som förenar aktivitet mot betalaktamasproducerande stafylokocker med syrastabilitet. Kloxacillin hämmar bakteriers cellvägssyntes. Effekten är baktericid.

Antibakteriellt spektrum

Normalt känsliga stammar:

Staphylococcus aureus och koagulasnegativa stafylokocker inklusive betalaktamasproducerande stammar

Streptokocker

Pneumokocker

Naturligt resistenta stammar:

Meticillinresistenta stafylokocker

Enterokocker

Gramnegativa bakterier

Clostridioides difficile

Resistens är vanlig (ca 40 %) hos koagulasnegativa stafylokocker p.g.a. meticillinresistens. Streptokocker och pneumokocker är mer känsliga för bensylpenicillin och penicillin V än för kloxacillin.

Resistensmekanism

Resistens mot isoxazolympenicilliner (s.k. meticillinresistens) orsakas av att bakterien producerar ett förändrat penicillinbindande protein. Korsresistens förekommer inom betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner). Meticillinresistenta stafylokocker har generellt låg känslighet för samtliga betalaktamantibiotika.

Resistensutveckling

I Skandinavien är resistens mot meticillin sällsynt hos *Staphylococcus aureus* men vanlig hos koagulasnegativa stafylokocker. Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) är vanligare i stora delar av Europa.

Penicillinresistenta pneumokocker är resistenta mot kloxacillin. Dessa stammar är ovanliga i Skandinavien men vanliga i vissa delar av Europa.

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda stammar. Information om lokal resistens är önskvärt, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Bindningen till serumproteiner uppgår till 94 %.

Eliminering

Den biologiska halveringstiden i serum är cirka 30 minuter.

Eliminationen av kloxacillin sker huvudsakligen i njurarna via tubulär sekretion och glomerulär filtration.

Inom 6 timmar utsöndras 30-50 % av en peroralt tillförd dos med urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktas i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Tillsatser till penicillinlösningar ska inte göras med substanser för vilka kompatibilitetsundersökningar saknas.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Beredda och spädda lösningar:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats vara 12 timmar i 25 °C och 72 timmar i 2°C – 8°C (i kylskåp).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden, som normalt inte ska överskrida 24 timmar i 2°C till 8°C såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av ofärgat glas med en 20 mm stor gummipropp och aluminiumhätta med avrivningsflik av plast, märkta och förpackade i kartong.

1 g: Kartonger med 1, 10, 25, 50 och 100 injektionsflaskor.

2 g: Kartonger med 1, 10 och 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösningar

1 g kloxacillin innehåller 2 mmol Na⁺, vilket motsvarar ca 15 ml isoton koksaltlösning.

Den osmolalitet som lösningen får beror på vilken mängd kloxacillin som används samt vilken vätska som används vid spädningen. Beroende på den mängd kloxacillin som ska administreras rekommenderas vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning vid spädningen (se nedan).

Lösning för intramuskulär injektion

1 g: En injektionsflaska löses i 4 ml vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

2 g: En injektionsflaska löses i 8 ml vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Lösning för intravenös injektion

1 g: En injektionsflaska löses i 5 till 40 ml vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

2 g: En injektionsflaska löses i 20 till 40 ml vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Lösning för intravenös infusion

2 g: En injektionsflaska löses i 10 ml vatten för injektionsvätskor.

Den erhållna lösningen späds vidare till en volym på 50 till 500 ml i vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Healthcare Ltd.
62 Arclight Building
Triq l-Gharbiel
Is-Swieqi, SWQ 3251
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 g: 63863

2 g: 63864

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-04-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-01