

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Cloxacillin Navamedic 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Cloxacillin Navamedic 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g: En injektionsflaska innehåller kloxacillinnatrium motsvarande 1 g kloxacillin.

2 g: En injektionsflaska innehåller kloxacillinnatrium motsvarande 2 g kloxacillin.

Hjälpämne med känd effekt

1 g: 50 mg natrium (2,17 mmol).

2 g: 100 mg natrium (4,35 mmol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Läkemedlet är ett vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

pH = 5,0–7,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cloxacillin Navamedic är avsett för vuxna och barn vid behandling av följande infektioner orsakade av penicillinasproducerande stafylokocker (se avsnitt 5.1):

- hud- och mjukdelsinfektioner
- endokardit
- osteomyelit
- sepsis.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för korrekt bruk av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Intramuskulärt: 0,5–1 g 4 gånger/dygn.

Intravenös injektion: 1–2 g 3–4 gånger/dygn. Lösningen bör ges långsamt, 1 g under 3–4 minuter, helst i en stor ven.

Intermittent intravenös infusion (infusion under kort tid): 2 g 4(–6) gånger/dygn.

Lösningen bör ges jämnt som en infusion under 20(–30) minuter.

Kontinuerlig intravenös infusion: Normaldosen är 6 g/dygn. Vid svårare infektioner, t.ex. stafylokockendokardit, kan dosen ökas upp till 12 g/dygn. Infusionspump bör om möjligt användas.

Pediatrisk population:

Intramuskulärt: 50 mg/kg/dygn uppdelat på 4 lika stora doser.

Intravenöst (t.ex. vid sepsis): 100 mg/kg/dygn (eller mer vid behov) uppdelat på 4–6 lika stora doser.

Endokardit:

1 g 6 gånger/dygn. Kloxacillin bör ges i kombination med en aminoglykosid under första behandlingsveckan. Vid svåra fall kan dosen ökas till 12 g/dygn, givet som 2 g 6 gånger/dygn eller alternativt 12 g/dygn som kontinuerlig infusion.

Svårt nedsatt njurfunktion:

Utsöndringen av kloxacillin minskar vid svårt nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Symtom på toxicitet bör monitoreras och dosen bör justeras, om några tecken på toxicitet observeras (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Parenteral behandling är indikerad, när patienten inte kan ta läkemedlet oralt och i svåra fall, där det föreligger behov att snabbt få en hög serumkoncentration. På grund av den låga toxiciteten av kloxacillin kan mycket höga doser ges, om så önskas, utan risk för betydande biverkningar. Vid osteomyelit och andra tillstånd, där det är svårt att få tillräckliga antibiotikakoncentrationer i det infekterade området, bör behandlingen pågå i månader eller under år, allt efter behov. Detta indikerar att initial intravenös behandling ska åtföljas av oral administrering av isoxazolylpenicillin.

Administreringssätt

Kloxacillin administreras intramuskulärt eller intravenöst.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra penicilliner och mot cefalosporiner (typ 1 reaktion).

4.4 Varningar och försiktighet

Dosjustering rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Korsallergi mot penicilliner och cefalosporiner kan förekomma.

I sällsynta fall kan anafylaktisk reaktion uppträda inom 20–40 minuter.

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

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel inkluderande kloxacillin. De kan variera i allvarlighetsgrad från lätta till livshotande. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter med diarré efter antibiotikabehandling. Kloxacillinbehandlingen kan behöva sättas ut och specifik behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Parenteral administrering av höga doser till patienter med betydligt nedsatt njurfunktion eller en defekt blod-hjärnbarriär kan orsaka encefalopati som kan åtföljas av konfusion, letargi, anfall och onormala rörelser. Vid sådana symtom ska dosen reduceras.

Detta läkemedel innehåller 50 mg natrium per 1 g dos och 100 mg natrium per 2 g dos, motsvarande 2,5 % respektive 5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium (2 gram natrium för vuxna). Den högsta dagliga dosen motsvarar 30 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Cloxacillin Navamedic anses innehålla en hög halt av natrium. Detta är särskilt viktigt att beakta för personer som ordinerats natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metotrexat:

Samtidig användning av metotrexat kan ge ökad effekt/toxicitet av metotrexat på grund av reducerad elimination.

Dikumarol-läkemedel:

Warfarins/dikumarols effekt kan reduceras med samtidig kloxacillinbehandling. Kombinationen kan kräva dosjustering.

Warfarin:

Kommittéen för sekundära effekter av läkemedel har fått flera rapporter om fall där effekten av warfarin har minskat vid samtidig oral behandling med kloxacillin. Mekanismen är oklar.

Probenecid:

Probenecid hämmar den renala utsöndringen av kloxacillin, och därför kan högre plasmakoncentrationer bibehållas under en längre tidsperiod.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

Kloxacillin utsöndras i bröstmjolk, men risk för påverkan på spädbarnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvenser definieras enligt följande: 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).

Frekvens Organsystem-klass	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)
Infektioner och infestationer				Överväxt av jästsvampar i munhålan och för kvinnor i genitalområdet
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni	Anemi
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner	Quinckes ödem eller angioödem
Blodkärl	Tromboflebiter (efter i.v. injektion)			
Magtarmkanalen	Illamående, diarré		Pseudomembranös kolit	
Lever och gallvägar			Kolestatisk leverskada	
Hud och subkutan vävnad	Exantem	Urtikaria		DRESS-syndrom
Njurar och urinvägar			Njurskada med stegring av serumkreatinin	Interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Lokal smärta efter intramuskulär injektion
Centrala och perifera nervsystemet				Encefalopati

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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Stora doser tolereras vanligen väl. Penicilliner kan orsaka encefalopati som kan åtföljas av konfusion, letargi, anfall och onormala rörelser, om höga doser ges till patienter med allvarlig njurinsufficiens eller en defekt blod-hjärnbarriär.

Akuta reaktioner beror främst på hypersensibilisering.

Symtom: Toxiska reaktioner; illamående, kräkningar, diarré, elektrolytrubbningar, medvetandesänkning, muskelfascikulationer, myoklonier, kramper, koma, hemolytiska reaktioner, njurinsufficiens, acidosis.

Behandling: Symtomatisk behandling. I svåra fall hemoperfusion eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Betalaktamasresistenta penicilliner, ATC-kod: J01CF02

Verkningsmekanism

Cloxacillin Navamedic (kloxacillin) tillhör en grupp isoxazolympenicilliner som är aktiva mot betalaktamasproducerande syrastabila stafylokocker. Cloxacillin inhiberar syntesen av bakteriernas cellväggar. Effekten är baktericid.

Antibakteriellt spektrum

Allmänt känsliga arter	<i>Staphylococcus aureus</i> , inklusive betalaktamasproducerande stammar <i>Streptococci</i> <i>Pneumococci</i>
Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem	Koagulasnegativa stafylokocker
Naturligt resistenta arter	Meticillinresistenta stafylokocker <i>Enterococci</i> Gramnegativa bakterier <i>Clostridium difficile</i>

Resistens är vanligt (ca 40 %) hos koagulasnegativa stafylokocker på grund av meticillinresistens. Streptokocker och pneumokocker är mera mottagliga för benzylpenicillin och V-penicillin än för kloxacillin.

Resistensmekanism

Resistens mot isoxazolympenicilliner (meticillinresistens) orsakas av att bakterien producerar ett förändrat penicillinbindande protein. Korsresistens inträffar med betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner). Meticillinresistenta stafylokocker har generellt låg känslighet mot alla betalaktamantibiotika.

Resistensutveckling

I Skandinavien är resistens mot isoxazolympenicilliner sällsynt hos *Staphylococcus aureus* men vanligt hos koagulasnegativa stafylokocker. Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) är vanligt i vissa delar av Europa. Penicillinresistenta pneumokocker är resistenta mot kloxacillin. Dessa stammar är ovanliga i Skandinavien men vanliga i vissa delar av Europa. Resistenssituationen varierar geografiskt, och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas från lokala mikrobiologiska laboratorier.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för kloxacillin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den biologiska halveringstiden i serum är cirka 30 minuter och bindningsgraden till serumproteiner cirka 94 %. Kloxacillin elimineras huvudsakligen genom njurarna via tubulär sekretion och glomerulär filtration. På 6 timmar har 30–50 % av den orala dosen utsöndrats i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska data av relevans avseende säkerhet finns tillgängliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Inte kända.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Färdigberedd/utspädd lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats under 12 timmar vid 25 °C och under 96 timmar vid 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte öppnings-/berednings-/spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering.

Om läkemedlet inte används omedelbart, är förvaringstider och -förhållanden efter beredning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska av ofärgat glas, med 20 mm gummipropp av bromobutyl.

1 g: Varje förpackning innehåller 10 injektionsflaskor med 1 g pulver.

2 g: Varje förpackning innehåller 10 injektionsflaskor med 2 g pulver.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av pulvret eller lösningen för infusion måste utföras under aseptiska förhållanden.

1 g kloxacillin innehåller 2,18 mmol Na⁺, vilket motsvarar ca 15 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-injektionsvätska.

Den osmolalitet som lösningen får beror på mängden kloxacillin som används samt vätskan som används vid spädningen. Beroende på mängden kloxacillin som ska administreras bör vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning användas vid spädningen (se nedanstående tabell).

<i>Typ av lösning</i>	<i>Beredningsanvisning</i>
Lösning för intramuskulär injektion	1 g löses i 4 ml vatten för injektionsvätskor, 2 g löses i 8 ml vatten för injektionsvätskor.
Lösning för intravenös injektion	1 g löses i 20 ml vatten för injektionsvätskor, 2 g löses i 40 ml vatten för injektionsvätskor.
Lösning för intermittent infusion	2 g löses i 100 ml vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-injektionsvätska. Den erhållna lösningen ansluts lämpligen till en flervägsran. Lösningen infunderas i jämn takt under 20–30 minuter. Mini-Set: Lösningen bereds i Minibag-plastbehållare med hjälp av en överföringsadapter.
Lösning för kontinuerlig infusion	2 g löses i 10 ml vatten för injektionsvätskor. Den erhållna lösningen blandas med lämplig infusionslösning, 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-injektionsvätska, Ringer-acetat, 50 mg/ml (5 %) glukos-injektionsvätska, glukoslösning med natrium och kalium, till en maximal total infusionsvolym på 500 ml.

Den färdigberedda lösningen ska vara klar. Använd inte lösningen om den innehåller synliga partiklar. Oanvänd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge
E-post: infono@navamedic.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 g: 63883

2 g: 63884

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-04-21

Datum för den senaste förnyelsen: 2024-12-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-05