

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Nerbutix 50 mg/ml pulver till oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml beredd oral lösning innehåller flukloxacillinnatrium motsvarande 50 mg flukloxacillin.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 592 mg sackaros per ml, 4,8 mg natrium per ml och 1 mg natriumbensoat per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Pulver till oral lösning

Nerbutix pulver till oral lösning är ett friflytande, rosa pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nerbutix är avsett för behandling av följande infektioner när stafylokoketiologi misstänks eller har bekräftats:

- Hud- och mjukdelsinfektioner.
- Infektioner i skelett och leder.
- Nedre luftvägsinfektioner, inklusive pneumoni och pulmonell exacerbation hos patienter med cystisk fibros.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrisk population

Doseringen anpassas efter patientens ålder och kroppsvikt samt infektionens allvarlighetsgrad.

Bakteriella infektioner

25-50 mg/kg/dag fördelat på 3-4 doser.

Allvarliga bakteriella infektioner och infektioner i leder och skelett

Dygnsdosen för barn > 2 år kan höjas till den dubbla, dvs 60-100 mg/kg/dag fördelat på 3-4 doser.

Maximal dos är 6 g/24 timmar.

Infektioner i samband med cystisk fibros

50-100 mg/kg/dag fördelat på 3-4 doser. Maximal dos är 6 g/24 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Clearance av flukloxacillin är reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det är normalt inte nödvändigt att justera dosen av peroralt flukloxacillin för patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Oral användning.

Nerbutix har störst effekt om det intas mellan måltider (se avsnitt 5.2).

Nerbutix ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

Ett helt glas vatten (250 ml) ska drickas efteråt för att minska risken för smärta i matstrupen (se avsnitt 4.8). Patienterna ska inte lägga sig ner omedelbart efter att ha tagit Nerbutix.

Nerbutix är en vattenlösning i första hand avsedd för barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare överkänslighet mot andra β -laktamantibiotika (t.ex. penicilliner, cefalosporiner).
- Tidigare flukloxacillinassocierad nedsatt leverfunktion eller gulsot.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Innan behandling med flukloxacillin påbörjas ska patienten utredas noga med avseende på tidigare överkänslighetsreaktioner mot β -laktamantibiotika. Korskänslighet mellan penicilliner och cefalosporiner är väl dokumenterad.

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaxi) har rapporterats hos patienter som får β -laktamantibiotika. Anafylaxi är vanligare efter parenteral behandling, men har även förekommit hos patienter på peroral behandling. Sannolikheten för sådana reaktioner är större hos personer med tidigare överkänslighet mot β -laktamantibiotika.

Vid en allergisk reaktion ska flukloxacillin sättas ut och lämplig behandling sättas in.

Allvarliga kutana biverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller ha dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått β -laktamantibiotika. Vid tidpunkten för förskrivning ska patienten informeras om tecken och symtom och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder, ska flukloxacillin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Kolestatisk gulsot och leverskada har rapporterats (se avsnitt 4.8). Försiktighet ska iakttas vid användning av flukloxacillin till patienter med tecken på nedsatt leverfunktion, patienter som är äldre än 50 år och patienter med allvarlig underliggande sjukdom, eftersom alla dessa patienter löper ökad risk för leverskada. Vid behandling av nyfödda krävs särskild försiktighet på grund av risken för hyperbilirubinemi.

Under långtidsbehandling rekommenderas regelbunden kontroll av leverfunktionen. Levereffekterna kan fördröjas i upp till två månader efter behandling. I flera fall har reaktionsförloppet varit långvarigt och pågått i flera månader. Mycket sällsynta fall med dödlig utgång har rapporterats.

Nedsatt njurfunktion

Under långtidsbehandling rekommenderas regelbunden kontroll av njurfunktionen.

Särskild försiktighet måste iakttas vid behandling av nyfödda på grund av risken för höga serumnivåer av flukloxacillin till följd av långsammare utsöndring via njurarna.

Användning av flukloxacillin (liksom andra penicilliner) hos patienter med nedsatt njurfunktion kräver vanligen inte dosminskning. Vid allvarig njursvikt (kreatininclearance under 10 ml/min) bör dock dosminskning eller längre doseringsintervall övervägas på grund av risken för neurotoxicitet.

Flukloxacillin avlägsnas inte signifikant vid dialys, och därför behöver inga ytterligare doser ges varken under eller i slutet av dialysperioden.

Clostridioides difficile

Pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel. Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré och att sätta in lämplig behandling så snart diagnosen ställts.

Generaliserad exantematös pustulos

Uppkomst av ett febrilt generaliserat erytem i samband med pustler vid behandlingsstart kan vara ett symptom på akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Vid AGEP-diagnos ska flukloxacillin sättas ut och all efterföljande administrering av flukloxacillin är kontraindicerad.

Hypokalemi

Hypokalemi (potentiellt livshotande) kan uppträda vid användning av flukloxacillin, särskilt i höga doser. Hypokalemi orsakad av flukloxacillin kan vara resistent mot kaliumtillskott. Regelbundna mätningar av kaliumnivåerna rekommenderas under behandling med höga doser flukloxacillin. Denna risk bör även beaktas när flukloxacillin kombineras med hypokalemi-inducerande diuretika, eller när andra riskfaktorer för att utveckla hypokalemi föreligger (t.ex. undernäring och nedsatt funktion i njurtubuli).

Metabol acidosis med ökat anjongap (HAGMA)

Försiktighet rekommenderas när flukloxacillin administreras tillsammans med paracetamol på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis). Till patienter med hög risk för HAGMA hör i synnerhet de med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis eller malnutrition, särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Efter samtidig administrering av flukloxacillin och paracetamol rekommenderas noggrann övervakning för att upptäcka syra-basstörningar, framför allt HAGMA, inklusive förekomst av 5-oxoprolin i urinen. Om behandlingen med flukloxacillin fortsätter efter utsättning av paracetamol, bör det säkerställas att inga HAGMA-symtom kvarstår, eftersom det finns en möjlighet att flukloxacillin upprätthåller den kliniska bilden av HAGMA (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktos-malabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Detta läkemedel innehåller 592 mg sackaros per ml. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus. Kan vara skadligt för tänderna.

Detta läkemedel innehåller 1 mg natriumbensoat (E211) per ml. Bensoesyra kan leda till ökning av bilirubinemi p.g.a. dess bortträngning (displacement) från albumin. Detta kan öka neonatal gulsot som kan utvecklas till kärnikterus (icke-konjugerat bilirubin som ansamlas i hjärnvävnad).

Detta läkemedel innehåller 4,8 mg natrium per ml, motsvarande 0,24 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metotrexat

Flukloxacillin kan minska tubulär sekretion av metotrexat i njurarna, vilket kan medföra ökad risk för metotrexattoxicitet.

Warfarin

Hälsovårdsmyndigheterna har mottagit flera rapporter om fall där effekten av *warfarin* har minskat vid samtidig peroral behandling med flukloxacillin. Mekanismen är oklar.

Om samtidig administrering är nödvändig, bör protrombintiden eller INR (International Normalised Ratio) övervakas noga under tillägg eller utsättning av flukloxacillin.

Probenecid

Probenecid fördröjer utsöndringen av flukloxacillin i njurarna genom att hämma tubulär sekretion, vilket kan leda till högre serumkoncentration av flukloxacillin under en längre period.

Penicilliner och cefalosporiner

Korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner kan förekomma (se avsnitt 4.4).

Paracetamol

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av flukloxacillin och paracetamol eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4.).

Vorikonazol

Flukloxacillin (CYP450-inducerare) har rapporterats sänka plasmakoncentrationen av vorikonazol signifikant. Om samtidig administrering av flukloxacillin och vorikonazol inte kan undvikas, ska patienten övervakas för potentiell förlust av effekten av vorikonazol (t.ex. med terapeutisk läkemedelsmonitorering); dosökning av vorikonazol kan krävas.

Orala preventivmedel

Flukloxacillin kan minska effekten av östrogeninnehållande orala preventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd kliniska data visar att flukloxacillin inte ökar risken för fosterskada. Dock bör flukloxacillin endast användas under graviditet när den möjliga nyttan är större än den potentiella risken med behandlingen.

Amning

Flukloxacillin utsöndras i bröstmjolk, men risken för barnet anses vara låg vid terapeutiska doser. Nerbutix kan användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala biverkningar, som förekommer hos cirka 5 % av alla behandlade patienter.

Beräknade biverkningsfrekvenser klassificeras som: vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Om inte annat anges, baseras biverkningsfrekvensen på mer än 30 års rapporter efter marknadsintroduktionen.

<i>Infektioner och infestationer</i>	Sällsynta	Pseudomembranös kolit
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket sällsynta	Eosinofili ¹ , hemolytisk anemi ¹ , neutropeni ¹ (inklusive agranulocytos) och trombocytopeni ¹ .
	Sällsynta	Agranulocytos
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner, angioneurotiskt ödem
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Svimmingskänsla
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Illamående, diarré
	Ingen känd frekvens	Magsmärtor, kräkningar, smärta i matstrupen och relaterade biverkningar ²
<i>Lever och gallvägar*</i>	Sällsynta	Leverpåverkan, vanligen kolestatisk/hepatocellulär
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Hudutslag
	Mindre vanliga	Nässelfeber
	Mycket sällsynta	Klåda, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
	Ingen känd frekvens	AGEP – akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), svampinfektion i munhåla och genitalområdet
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket sällsynta	Artralgi och myalgi ³
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit ¹
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket sällsynta	Feber ³

¹ Dessa är reversibla när behandlingen avslutas

² Esofagit, halsbränna, halsirritation, orofaryngeal smärta eller oral smärta.

³ Utvecklas ibland mer än 48 timmar efter behandlingsstart.

***Lever- och gallvägar**

Användning av flukloxacillin medför risk för leverskada. Risken är låg men ökar troligen med ålder och långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Det finns uppgifter som tyder på att risken för flukloxacillinutlöst leverskada ökar hos patienter som är bärare av HLA-B*5701-allelen. Trots signifikant samband drabbas bara 1 av 500-1 000 bärare av leverskada. Det innebär att det positiva prediktiva värdet av att testa för HLA-B*5701-allelen för leverskada är mycket lågt (0,12 %) och rutinässig screening för denna allel rekommenderas inte.

Metabolism och nutrition

Erfarenhet efter marknadsintroduktion: mycket sällsynta fall av HAGMA (high anion gap metabolic acidosis) vid samtidig användning av flukloxacillin och paracetamol, oftast i närvaro av riskfaktorer (se avsnitt 4.4.)

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

Höga doser tolereras vanligen väl. Akuta reaktioner beror vanligen på överkänslighet.

Symtom

Toxiska reaktioner; illamående, kräkningar, diarré, elektrolytrubbningar, sänkt medvetandegrad, muskelfascikulationer, myoklonus, kramper, koma, hemolytiska reaktioner, njursvikt, acidosis. I undantagsfall kan anafylaktisk chock uppträda inom 20-40 minuter.

Behandling

Om det är relevant, magsköljning, aktivt kol. Symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, beta-laktamasresistenta penicilliner, ATC-kod: J01CF05

Verkningsmekanism

Flukloxacillin tillhör gruppen av isoxazolylpenicilliner som kombinerar hög aktivitet mot betalaktamasproducerande stafylokocker med god syrastabilitet. Flukloxacillin verkar genom att hämma bakteriernas cellvägssyntes och har baktericid effekt.

PK-PD förhållande

Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till den tid som antibiotikakoncentrationen överstiger bakteriernas minsta hämmande koncentration (MIC).

Antibakteriellt spektrum

Mikroorganismer känslighet för flukloxacillin *in vitro*:

Vanligen känsliga arter	<i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokocker, däribland betalaktamasproducerande stammar Streptokocker och pneumokocker
Organismer med inneboende resistens	Meticillinresistenta stafylokocker Enterokocker Gramnegativa bakterier <i>Clostridioides difficile</i>

Resistens

Resistens är vanlig (cirka 40 %) hos koagulasnegativa stafylokocker på grund av meticillinresistens. Streptokocker och pneumokocker är känsligare för bensylpenicillin och penicillin V än för flukloxacillin.

Resistens mot isoxazolympenicilliner (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.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om lokala resistensförhållanden bör inhämtas från ett lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

I Skandinavien är resistens mot isoxazolympenicilliner sällsynt hos *Staphylococcus aureus*, men vanlig hos koagulasnegativa stafylokocker. Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) är vanliga i vissa delar av Europa. Penicillinresistenta *pneumokocker* är mindre vanliga i Skandinavien. Sådana stammar är resistenta mot kloxacillin.

Leverskada

Det finns uppgifter som tyder på att risken för flukloxacillinutlöst leverskada ökar hos patienter som är bärare av HLA-B*5701-allelen. Trots denna starka koppling utvecklar bara 1 av 500-1 000 bärare leverskada. Således är det positiva prediktiva värdet av att testa allel HLA-B*5701 för leverskada mycket lågt (0,12 %) och rutinmässig screening för denna allel rekommenderas inte.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Flukloxacillin är syrastabilt och absorberas väl efter peroral tillförsel. Maximal plasmakoncentration (C_{max}) hos vuxna efter intag av 1 g flukloxacillin peroralt är 31 mg/l. Tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) är ungefär 1 timme.

Samtidigt intag av mat minskar absorptionen och leder till lägre plasmakoncentration.

Distribution

Flukloxacillin diffunderar väl till de flesta vävnader. Distributionen till cerebrospinalvätska är låg hos individer utan hjärnhinneinflammation.

Proteinbindningsgraden i serum är cirka 95 %.

Flukloxacillin utsöndras i små mängder i bröstmjölks (se avsnitt 4.6).

Metabolism

Flukloxacillin metaboliseras via CYP 450 till 5-hydroximetylflukloxacillin (5-HMF). Flukloxacillin och 5-HMF hydrolyseras till penicillinsyror. Flukloxacillin metaboliseras i liten grad.

Eliminering

Halveringstiden för flukloxacillin efter peroral administrering av 1 000 mg till friska vuxna individer är cirka 1,5 timmar.

Flukloxacillin elimineras primärt i njurarna via glomerulär filtrering och aktiv tubulär sekretion. Cirka 50-55 % av en peroral dos återfinns i urin efter 6 timmar. En liten andel av dosen elimineras genom sekretion i galla.

Den renala elimineringen minskar vid nedsatt njurfunktion och dosjustering kan i vissa fall vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska säkerhetsdata utöver det som framgår av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbensoat (E 211)
Dinatriumedetat
Sackarinnatrium (E 954)
Ammoniumglycyrrhizat
Natriumcitrat (E 331)
Ananassmak
Mentolsmak
Erytrosin (E 127)
Sackaros

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Pulver

Flaska i aluminiumpåse: 2 år

Bered omedelbart efter att flaskan har tagits ur aluminiumpåsen.

Färdigberedd blandning: Förvaras i den ursprungliga behållaren i kylskåp (2-8 °C). Använd inom 7 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver i oöppnad förpackning: Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-flaska med polypropylenlock med blått förseglingsband,
eller
HDPE-flaska med polypropylenlock med förseglning.

Innehåll i flaskan efter beredning: 100 ml.

Flaskan är förpackad i en aluminiumpåse, i en kartong.

En 5 ml spruta för oral användning (0,1 ml-gradering) medföljer i kartongen för dosering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning på apoteket:

100 ml: Tillsätt 58 ml vatten och skaka tills allt innehåll har lösts upp.

Förvaras med väl förslutet lock. Används inom 7 dagar efter beredning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66750

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Datum för det första godkännandet: 2024-11-28
<Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-28