

 11. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cloxacillin "Macure", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33158

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cloxacillin "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 1,09 g cloxacillinnatriummonohydrat, svarende til 1 g cloxacillin.

Hvert hætteglas indeholder 2,18 g cloxacillinnatriummonohydrat, svarende til 2 g cloxacillin.

Hjælpestof(er), som behandleren skal være opmærksom på: natrium.

Hvert hætteglas med Cloxacillin "Macure" 1 g indeholder 50 mg natrium.

Hvert hætteglas med Cloxacillin "Macure" 2 g indeholder 100 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvid eller næsten hvidt, krystallinsk pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cloxacillin er indiceret til behandling af infektioner forårsaget af penicillinasedannende stafylokokker.

Cloxacillin er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn (se pkt. 5.1).

* Infektioner af hud og bløddele
* Endokarditis
* Osteomyelitis
* Sepsis

Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Lokale/nationale retningslinjer for brug af antibiotika bør følges.

Dosering

*Voksne*

*Intramuskulær injektion:* 0,5‑1 g 4 gange/24 timer. Opløsningen skal administreres som dyb intramuskulær injektion. Intramuskulær injektion anbefales ikke ved alvorlige infektioner.

*Intravenøs injektion:* 1‑2 g, 3‑4 gange dagligt. Opløsningen skal gives støt, mindst 3‑4 minutter pr. gram, hvis muligt i en stor vene.

*Intravenøs intermitterende infusion (kortvarig infusion):* 2 g 4(‑6) gange/24 timer. Opløsningen skal gives støt som en infusion i løbet af 20(‑30) minutter.

*Kontinuerlig intravenøs infusion:* Den sædvanlige dosis er 6 g/24 timer.

Ved alvorlige infektioner kan en sådan dosis øges til 12 g/24 timer.

*Pædiatrisk population:*

*Intramuskulært:* 50 mg/kg/24 timer fordelt på 4 doser.

*Intravenøst:* 100 mg/kg/24 timer (eller mere) fordelt på 4‑6 doser.

*Endokarditis*

1 g 6 gange dagligt eller 2 g 4 gange dagligt. Cloxacillin bør gives i kombination med et aminoglycosid under den første uges behandling. I alvorlige tilfælde kan dosis øges til 12 g/24 timer, givet som 2 g 6 gange dagligt, alternativt 12 g/24 timer som kontinuerlig infusion.

*Svært nedsat nyrefunktion*

Elimination af cloxacillin er reduceret ved svært nedsat nyrefunktion. På grund af lav toksicitet er dosisjustering normalt ikke nødvendig. Meget høje doser bør dog undgås, medmindre det er klinisk nødvendigt, og symptomerne på toksicitet bør overvåges (se pkt. 4.9).

Parenteral terapi er indiceret i de tilfælde, hvor patienterne ikke er i stand til at tage isoxazolylpenicillin oralt, samt i fremskredne tilfælde, hvor der er behov for hurtigt at opnå høje serumkoncentrationer. På grund af lav toksicitet kan meget høje doser gives, hvis det er nødvendigt, uden en øget risiko for bivirkninger. For osteomyelitis og andre tilstande, hvor det er vanskeligt at opnå tilstrækkelige antibiotikakoncentrationer i det inficerede område, bør behandlingen, efter behov, vare i måneder eller år. Dette indebærer, at den indledende intravenøse behandling bør erstattes med en oral isoxazolylpenicillin.

Administration

Cloxacillin gives intramuskulært eller intravenøst. Når høje doser skal gives intravenøst, kan cloxacillin med fordel administreres som intravenøs intermitterende infusion, hvorved der opnås meget høje serumkoncentrationer.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre penicilliner og cefalosporiner (type I-reaktioner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Krydsallergi mellem penicilliner og cefalosporiner kan forekomme.

Der kan forekomme diarré/pseudomembranøs kolitis forårsaget af *Clostridium difficile*. Patienter med diarré skal derfor overvåges nøje.

Når høje parenterale doser administreres til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller skade på blod-hjerne-barrieren, kan der opstå neurologiske komplikationer i form af kramper. Hvis sådanne symptomer opstår, skal dosis reduceres.

Cloxacillin "Macure" 1 g indeholder 50 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Cloxacillin "Macure" 2 g indeholder 100 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Følgende kombinationer med cloxacillin kan gøre dosisjustering nødvendig: methotrexat og warfarin.

Der er beskrevet et alvorligt tilfælde med en svær toksisk reaktion på methotrexat, hvor patienten samtidig blev behandlet med furosemid og penicillin V, som er organiske syrer, der kan hæmme den tubulære sekretion af methotrexat. En formodet interaktion er også blevet beskrevet efter kombinationen methotrexat-mezlocillin, og et andet tilfælde efter kombinationen methotrexat og amoxicillin.

Der er rapporteret flere tilfælde, hvor virkningen af warfarin blev reduceret under samtidig oral behandling med cloxacillin. Mekanismen er uklar.

Probenecid hæmmer den renale udskillelse af cloxacillin, og højere plasmakoncentrationer kan således opretholdes i længere tid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ingen kendte risici ved brug under graviditet.

Amning

Cloxacillin udskilles i modermælken, men risikoen for, at barnet påvirkes synes usandsynligt ved terapeutiske doser.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Cloxacillin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Det mest almindelige er hududslæt, som forekommer hos ca. 4% af parenteralt behandlede patienter.

Følgende konvention er blevet anvendt til klassificering af bivirkninger: almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| *Systemorganklasse* | *Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)* | *Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)* | *Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)* |
| --- | --- | --- | --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |  |  | Pseudomembranøs kolitis |
| *Blod og lymfesystem* |  | Eosinofili | Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni. |
| *Immunsystemet* |  |  | Anafylaktiske reaktioner |
| *Vaskulære sygdomme* | Tromboflebitis (efter intravenøs injektion) |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | Kvalme, opkastning |  |  |
| *Lever og galdeveje* |  |  | Kolestatisk leverskade |
| *Hud og subkutane væv* | Udslæt | Urticaria |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |  | Nyreskade forhøjet serum-kreatinin |

Lokale smerter kan forekomme ved intramuskulær injektion.

Overvækst af svamp i mundhulen og maven kan forekomme.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksicitet

Store doser er generelt veltolereret. Blandt andet i tilfælde af nedsat nyrefunktion og en defekt blod-væskebarriere har parenteral administration af høje doser imidlertid givet toksiske symptomer. Akutte reaktioner skyldes hovedsageligt overfølsomhed.

Symptomer

Toksiske reaktioner; kvalme, opkastning, diarré, elektrolytforstyrrelser, nedsat bevidsthed, muskelfascikulationer, myoklonus, kramper, koma, hæmolytiske reaktioner, nyresvigt, acidose.

I usædvanlige tilfælde kan en anafylaktisk reaktion forekomme inden for 20‑40 minutter.

Behandling

Symptomatisk behandling. I svære tilfælde hæmoperfusion eller hæmodialyse.

I tilfælde af anafylaktisk reaktion: Adrenalin 0,1‑0,5 mg langsomt intravenøst. Hydrocortison 200 mg intravenøst, muligvis promethazin 25 mg intravenøst. Væske. Acidosekorrektion.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Beta-lactamaseresistente penicilliner, ATC-kode: J01CF02.

Virkningsmekanisme

Cloxacillin tilhører gruppen af isoxazolylpenicilliner, som kombinerer aktivitet mod beta-lactamaseproducerende stafylokokker med syrestabilitet. Cloxacillin hæmmer syntesen af bakteriens cellevæg.

Virkningen er bakteriedræbende.

Antibakterielle spektrum

*Almindeligt følsomme arter*:

*Staphyloccoccus aureus* og koagulase-negative stafylokokker, herunder beta-lactamaseproducerende arter

Streptokokker

Pneumokokker.

*Naturligt resistente arter:*

Methicillinresistente stafylokokker

Enterokokker

Gramnegative bakterier

*Clostridium difficile*.

Resistens er almindeligt (ca. 40 %) hos koagulase-negative stafylokokker på grund af methicillinresistens. Streptokokker og pneumokokker er mere følsomme for benzylpenicillin og penicillin V end for cloxacillin.

Resistensmekanisme

Resistens over for isoxazolylpenicilliner (såkaldt methicillinresistens) forårsages af de bakterier, som producerer et ændret penicillinbindende protein. Krydsresistens forekommer i beta-lactamgruppen (penicilliner og cefalosporiner). Methicillinresistente stafylokokker har generelt lav følsomhed over for alle beta-lactamantibiotika.

Resistensudvikling

I Skandinavien er niveauet af methicillinresistens hos *Staphylococcus aureus* ret lavt, men almindeligt i koagulase-negative stafylokokker. Methicillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) er mere almindeligt i større dele af Europa.

Penicillinresistent pneumokokker er resistente over for cloxacillin. Disse stammer er ikke almindelige i Skandinavien, men almindelige i nogle dele af Europa.

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for udvalgte arter, og lokale oplysninger om resistens er ønskelige, især ved behandling af svære infektioner.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Bindingen til serumproteiner udgør 94 %.

Elimination

Den biologiske halveringstid i serum er ca. 30 minutter.

Eliminationen af cloxacillin forekommer hovedsageligt i nyrerne via tubulær secernering og glomerulær filtrering.

Inden for 6 timer udskilles 30‑50 % af en oralt administreret dosis i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen non-kliniske data af relevans for sikkerhedsvurderingen ud over, hvad der allerede er taget i betragtning i produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Der må ikke tilsættes stoffer, som mangler forligelighedsstudier, til penicillinopløsninger.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Rekonstituerede og fortyndede opløsninger:

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer på 25 °C, og i 72 timer ved temperaturer på 2 °C ‑ 8 °C (i køleskab).

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne og betingelserne under brug brugerens ansvar. Opbevaringstiden vil normalt ikke være længere end 24 timer ved temperaturer fra 2‑8 °C, medmindre rekonstitutionen og fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas af klart glas, forseglet med 20 mm gummiprop og aluminiumslåg med aftagelig forsegling i plast, etiketteret og pakket i en kartonæske.

1 g: Æsker med 1, 10, 25, 50 og 100 hætteglas.

2 g: Æsker med 1, 10 og 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Fremstilling af opløsninger

1 g cloxacillin indeholder 2 mmol Na+, hvilket svarer til ca. 15 ml isotonisk saltvandsopløsning.

Osmolaliteten af opløsningen afhænger af mængden af anvendt cloxacillin og væsken anvendt til fortynding. Afhængigt af mængden af cloxacillin, der skal administreres, anbefales vand til injektionsvæsker eller natriumchloridopløsning til fortynding (se nedenfor).

*Intramuskulær injektionsvæske, opløsning*

1 g: Et hætteglas rekonstitueres i 4 ml vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning.

2 g: Et hætteglas rekonstitueres i 8 ml vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning.

*Intravenøs injektionsvæske, opløsning*

1 g: Et hætteglas rekonstitueres i 5 til 40 ml vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning.

2 g: Et hætteglas rekonstitueres i 20 til 40 ml vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning.

*Intravenøs infusionsvæske, opløsning*

2 g: Et hætteglas rekonstitueres i 10 ml vand til injektionsvæsker.

Den resulterende opløsning fortyndes yderligere op til et volumen på 50 til 500 ml i vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning eller 5 % glukoseopløsning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Healthcare Ltd.

62 Arclight Building

Triq l-Gharbiel

Is-Swieqi, SWQ 3251

Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 g: 68443

2 g: 68445

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. juli 2024