

09. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

33170

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cloxacillin "Navamedic"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g: Hvert hætteglas indeholder cloxacillinnatrium svarende til 1 g cloxacillin.

2 g: Hvert hætteglas indeholder cloxacillinnatrium svarende til 2 g cloxacillin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 g: 50 mg natrium (2,17 mmol).

2 g: 100 mg natrium (4,35 mmol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel er hvidt eller næsten hvidt, krystallinsk pulver.

pH = 5,0 til 7,0

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cloxacillin "Navamedic" er indiceret til behandling af følgende infektioner forårsaget af penicillinasedannende stafylokokker hos voksne og børn (se pkt. 5.1):

* Infektioner i hud og bløddele
* Endocarditis
* Osteomyelitis
* Sepsis

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Voksne:

Intramuskulær injektion: 0,5–1 g 4 gange pr. døgn.

Intravenøs injektion: 1–2 g 3–4 gange pr. døgn. Opløsningen bør gives langsomt over 3–4 minutter pr. g i en stor vene, hvis muligt.

Intravenøs intermitterende infusion (hurtig infusion): 2 g 4 (‑6) gange pr. døgn.

Opløsningen bør gives som infusion i støt hastighed over 20 (‑30) minutter.

Kontinuerlig intravenøs infusion: Den sædvanlige dosis er 6 g pr. døgn. Ved alvorlige infektioner, eksempelvis endokarditis forårsaget af stafylokokker, kan dosis øges til 12 g pr. døgn. Hvis muligt bør der benyttes en infusionspumpe.

*Pædiatrisk population*

Intramuskulær injektion: 50 mg/kg pr. døgn fordelt på 4 lige store doser.

Intravenøs injektion (f.eks. ved sepsis): 100 mg/kg pr. døgn (eller mere ved behov) fordelt på 4‑6 lige store doser.

*Endokarditis*

1 g 6 gange dagligt. Cloxacillin bør gives i kombination med et aminoglykosid i den første uge af behandlingen. I alvorlige tilfælde kan dosis øges til 12 g pr. døgn, givet som 2 g 6 gange dagligt, alternativt 12 g/24 timer som kontinuerlig infusion.

*Svært nedsat nyrefunktion*

Udskillelsen af cloxacillin falder ved svært nedsat nyrefunktion. På grund af lav toksicitet kræves normalt ingen dosisjustering. Imidlertid bør symptomer på toksicitet overvåges og dosis bør justeres, hvis tegn på toksicitet observeres (se pkt. 4.4 og 4.9).

Parental behandling er indiceret i de tilfælde, hvor patienterne ikke er i stand til at tage lægemidlet oralt, samt i fremskredne tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at opnå høje serumkoncentrationer. På grund af lav toksicitet af cloxacillin kan man efter behov give meget høje doser uden risiko for betydelige bivirkninger.

I tilfælde af osteomyelitis og andre tilstande, hvor det er vanskeligt at opnå tilstrækkelig antibiotikakoncentration i det inficerede område, bør behandlingen efter behov strække sig over måneder eller år.

Dette indebærer, at initial intravenøs behandling bør efterfølges af oral administration af peroral isoxazolyl-penicillin.

Administration

Cloxacillin skal administreres intramuskulært eller intravenøst.

For instruktioner om rekonstituering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre penicilliner og over for cefalosporiner (type 1 reaktion).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der kan forekomme krydsallergi med penicilliner og cefalosporiner.

Antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis er blevet rapporteret ved brug af næsten alle antibakterielle midler, inklusive cloxacillin, og kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som får diarré efter administration af antibakterielle midler. Seponering af behandlingen med cloxacillin og administration af en specifik behandling mod *Clostridum difficile* bør overvejes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, bør ikke gives.

Administration af høje parenterale doser til patienter med signifikant nedsat nyrefunktion eller med skade på blod-hjerne-barrieren kan forårsage neurologiske komplikationer i form af kramper. Dosen skal nedsættes, hvis sådanne symptomer forekommer.

Dette lægemiddel indeholder 50 mg og 100 mg natrium pr. 1 g og 2 g dosis, svarende til henholdsvis 2,5 % og 5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel svarer til 30 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium og anses som ”højdosis” natrium. Dette skal tages i betragtning hos personer på diæt med lavt natriumindhold.

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

*Methotrexat:*

Samtidig brug af methotrexat kan forårsage øget virkning/toksicitet af methotrexat på grund af reduceret elimination.

*Lægemidler, der indeholder dicumarol:*

Virkningen af warfarin/dicumarol kan blive reduceret ved samtidig behandling med cloxacillin. Kombinationen kan kræve dosisjustering.

*Warfarin*:

Komitéen for sekundære virkninger af lægemidler har modtaget adskillelige rapporter med tilfælde, hvor effekten af warfariner faldet ved samtidig oral behandling med cloxacillin. Mekanismen er uklar.

*Probenecid:*

Probenecid forhindrer renal udskillelse af cloxacillin og derfor kan højere plasmakoncentrationer opretholdes i længere tid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen kendte risici relateret til brug under graviditet.

Amning

Cloxacillin udskilles i human modermælk, men ved terapeutiske doser er risikoen for en påvirkning af spædbarnet vurderet til at være usandsynlig.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som følger: 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).

| **Hyppighed** | **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** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Pseudomembranøs colitis | Overvækst af svamp i mundhulen og i det kvindelige kønsorgan |
| Blod og lymfesystem |  | Eosinofili | Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni | Anæmi |
| Immunsystemet |  |  | Anafylaktiske reaktioner | Quinckes ødem eller angioødem |
| Vaskulære sygdomme | Tromboflebit (efter intravenøs injektion) |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, diarré |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Kolestatisk virkning på leveren |  |
| Hud og subkutane væv | Eksantem | Urticaria |  | DRESS |
| Nyrer og urinveje |  |  | Nyreskade med øget serumkreatinin | Interstitiel nefritis |

Der kan forekomme smerte på injektionsstedet efter intramuskulær injektion.

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*: Høje doser er generelt veltolereret. Parenteral administration af høje doser har dog givet toksiske symptomer som f.eks. nedsat nyrefunktion og en defekt i blod-hjerne-barrieren. Akutte reaktioner skyldes primært hypersensibilisering.

*Symptomer*: Toksiske reaktioner: kvalme, opkastning, diarré, ændringer i elektrolyt­koncentrationen, nedsat bevidsthedsniveau, muskelfascikulationer, myokloni, kramper, koma, hæmolytiske reaktioner, nyresvigt, acidose.

I sjældne tilfælde kan anafylaktisk reaktion opstå inden for 20-40 minutter.

*Behandling*: Symptomatisk behandling. I alvorlige tilfælde hæmoperfusion eller hæmodialyse.

*Ved anafylaktiske reaktioner*: Adrenalin (ephinephrin) 0,1-0,5 mg langsomt intravenøst. Hydrocortison 200 mg intravenøst, eventuelt prometazin 25 mg intravenøst. Væske. Acidosekorrektion.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Beta-lactamase resistente penicilliner, ATC-kode: J01CF02.

Virkningsmekanisme

Cloxacillin "Navamedic" (cloxacillin) tilhører en gruppe af isoxazolylpenicilliner, som er aktive mod beta-lactamase-producerende stafylokokker med syrestabilitet. Cloxacillin hæmmer syntesen af bakteriens cellevæg. Denne effekt er bakteriocid.

Antibakterielt spektrum

|  |  |
| --- | --- |
| Almindeligt følsomme arter | *Staphyloccoccus aureus*, inklusive beta-lactamase-producerende stammer  Streptokokker  Pneumokokker |
| Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem | Koagulase-negative stafylokokker |
| Arveligt resistente arter | Methicillin-resistente stafylokokker  Enterokokker  Gramnegative bakterier  *Clostridium difficile* |

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

Resistensmekanisme

Resistens mod isoxazolylpenicilliner (såkaldt methicillin-resistens) forårsages af produktionen af et ændret penicillinbindende protein i bakterien. Krydsresistens forekommer hos beta-lactam-gruppen (penicilliner og cefalosporiner). Methicillin-resistente stafylokokker har generelt lav følsomhed overfor alle beta-lactam-antibiotika.

Resistensudvikling

I Skandinavien er resistens mod isoxazolylpenicilliner sjældent hos *Staphyloccoccus aureus*, men almindeligt hos koagulase-negative stafylokokker. Methicillin resistente *Staphyloccoccus aureus* (MRSA) er almindelige i nogle dele af Europa.

Penicillin-resistente pneumokokker er resistente mod cloxacillin. Disse stammer er ikke almindelige i Skandinavien, men er almindelige i nogle dele af Europa.

Forekomsten af opnået resistens kan variere geografisk, og lokale mikrobiologiske laboratorier bør konsulteres omkring lokal resistens.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den biologiske halveringstid i serum er omkring 30 minutter og bindingen til proteiner i serum er ca. 94 %. Cloxacillin elimineres hovedsagelig gennem nyrerne via tubulær sekretion og glomerulær udskillelse. I løbet af 6 timer er 30‑50 % af oral dosis udskilt i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen relevante non-klinisk data vedrørende sikkerhed.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke kendt.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Rekonstrueret/fortyndet opløsning:

Kemisk og fysisk stabilitet er blevet påvist i 12 timer ved 25 ℃ og i 96 timer ved 2 ℃ til 8 ℃.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme, medmindre åbnings‑/rekonstituerings‑/fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser under anvendelsen brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

20 ml hætteglas af ufarvet glas med en 20 mm brombutylgummiprop.

1 g: Hver pakning indeholder 10 hætteglas hver med 1 g pulver.

2 g: Hver pakning indeholder 10 hætteglas hver med 2 g pulver.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Rekonstitution af pulveret eller tilberedning af opløsningen til infusion skal foretages under aseptiske forhold.

1 g cloxacillin indeholder 2,18 mmol Na+, svarende til ca. 15 ml af 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion.

Osmolariteten af opløsningen afhænger af den anvendte mængde cloxacillin samt det valgte fortyndingsmedie. Afhængigt af den administrerede mængde af cloxacillin, vand til injektionsvæsker eller natriumchloridopløsning som fortyndingsmedie (se tabellen nedenfor).

|  |  |
| --- | --- |
| *Opløsningstype* | *Instruktioner* |
| Opløsning til intramuskulær injektion | 1 g fortyndet i 4 ml vand til injektionsvæsker, 2 g fortyndet i 8 ml vand til injektionsvæsker |
| Opløsning til intravenøs injektion | 1 g fortyndet i 20 ml vand til injektionsvæsker, 2 g fortyndet i 40 ml vand til injektionsvæsker |

|  |  |
| --- | --- |
| Opløsning til intermitterende infusion | 2 g fortyndet i 100 ml vand til injektionsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion  Den opnåede opløsning forbindes til en passende multi-way-kanal. Opløsningen bør infunderes kontinuert i løbet af 20‑30 minutter.  Mini-sæt: Opløsningen bør tilberedes i en Minibag plastbeholder ved brug af en overføringsadapter. |
| Opløsning til kontinuerlig infusion | 2 g fortyndet i 10 ml vand til injektionsvæsker  Den opnåede opløsning blandes med passende infusionsopløsning: 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion, Ringer-acetat, 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til injektion, glucoseopløsning med natrium og kalium, til en maksimal infusionsvolumen på 500 ml. |

Efter tilberedning skal opløsningen være klar. Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder synlige partikler. Ubrugt opløsning skal kasseres.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Navamedic ASA

Postboks 2044 Vika

0125 Oslo

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 g: 68479

2 g: 68480

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. april 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

09. august 2024