

 6. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32604

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cloxacillin "Stragen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g: Hvert hætteglas indeholder 1,09 g cloxacillinnatrium svarende til 1 g cloxacillin.

2 g: Hvert hætteglas indeholder 2,18 g cloxacillinnatrium svarende til 2 g cloxacillin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1g: 52,9 mg natrium.

2g: 105,8 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt eller næsten hvidt, krystallinsk pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cloxacillin "Stragen" er indiceret til behandling af infektioner forårsaget af penicillinasedannende stafylokokker: Hud og bløddele infektioner, endocarditis, osteomyelitis og sepsis.

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Intramuskulært: 0,5-1 g 4 gange pr. døgn. Opløsningen bør administreres som dyb intramuskulær injektion. Intramuskulær injektion anbefales ikke ved alvorlige infektioner.

Intravenøs injektion: 1-2 g 3-4 gange pr. døg. Opløsningen bør gives støt i mindst 3-4 minutter pr. g i en stor vene, hvis muligt.

Intravenøs intermitterende infusion (kortvarig infusion): 2 g 4-6 gange pr. døgn. Opløsningen bør gives støt som en infusion over 20 (-30) minutter.

Kontinuerlig intravenøs infusion: den sædvanlige dosis er 6 g pr. døgn. Ved alvorlige infektioner, kan dosis øges til 12 g pr. døgn.

*Børn*

Intramuskulær: 50 mg/kg pr. døgn fordelt over 4 doser.

Intravenøst: 100 mg/kg pr. døgn (eller mere) fordelt på 4-6 doser.

*Endokarditis*

1 g 6 gange daglig eller 2 g 4 gange daglig. Cloxacillin bør gives i kombination med et aminoglykosid under den første uges behandling. I alvorlige tilfælde kan dosis øges til 12 g pr. døgn, givet som 2 g 6 gange daglig, alternativt 12 g pr. døgn som kontinuerlig infusion.

*Alvorlig nedsat nyrefunktion*

Udskillelsen af cloxacillin falder ved svær nyreinsufficiens. Dosisjustering anbefales hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion. Meget høje doser bør undgås, hvis det ikke er klinisk nødvendigt og symptomer på toksicitet bør overvåges (se pkt. 4.4 og 4.9).

Parental behandling er indiceret i de tilfælde, hvor patienterne ikke er i stand til at tage isoxazolylpenicillin oralt, samt i fredskredne tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at opnå høje serumkoncentrationer. På grund af lav toksicitet, kan man efter behov give høje doser uden risiko for bivirkninger. For osteomyelitis og andre tilstande, hvor det er vanskeligt at opnå tilstrækkelig antibiotika koncentration i det inficerede område, bør behandlingen ud fra behov, vare i måneder eller år. Dette medfører at initial intravenøs behandling erstattes med oral isoxazolylpenicillin.

Administration

Intravenøs brug; intramuskulær brug.

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**

Ved svært nedsat nyrefunktion bør dosis blive justeret (se pkt. 4.2).

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med samtidige tilstande med akut nyreskade og nedsat leverfunktion, der forårsager hypoalbuminæmi. Da cloxacillin er stærkt proteinbundet, kan hypoalbuminæmi resultere i høje fraktioner af ubundet lægemiddel i serum, hvilket kan føre til overeksponering for cloxacillin med risiko for toksiske reaktioner (se pkt. 4.9). Hvis det mistænkes, at der er opstået akut nyreskade som en bivirkning til cloxacillin, skal behandlingen øjeblikkeligt seponeres.

Før opstart af behandling med cloxacillin bør tidligere overfølsomhedsreaktioner for penicilliner og cefalosporiner nøje undersøges.

I sjældne tilfælde kan anafylaktisk reaktion opstå inden for 20-40 minutter. Anafylaktiske reaktioner kan kræve behandling med: Adrenalin (epinefrin), tilstrækkelig intravenøs væskebehandling, intravenøse kortikosteroider (f.eks. hydrokortison). Hvis nødvendigt, antihistaminer (f.eks. promethazin).

Penicilliner kan forårsage encephalopati, som kan være ledsaget af forvirring, sløvhed, anfald eller unormale bevægelser når høje doser gives til patienter med svær nyreinsufficiens eller en defekt blod-hjerne barriere. I disse tilfælde bør dosis reduceres.

Antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis er indrapporteret for næsten alle antibakterielle midler, inklusive cloxacillin. Det kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Derfor er det vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter som får diarré efter administrationg 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.

Vigtig information vedrørende natriumindholdet i Cloxacillin "Stragen":

Dette lægemiddel indeholder 52,9 mg og 105,8 mg natrium pr. 1 g og 2 g dosis, hvilket er ækvivalent med hhv. 2,6 % og 5,3 % af det WHO anbefalede maksimale daglige indtag af natrium. Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel er ækvivalent med 31,7 % af det WHO anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen. Cloxacillin "Stragen" anses for at have et højt natriumindhold. Dette skal tages i betragtning hos dem på diæt med lavt saltindhold.

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

Probenecid

Samtidig administration af probenecid hæmmer den tubulære udskillelse af penicillin.

Methotrexat

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

Dicumarol lægemidler

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Langvarig klinisk erfaring indikerer en lille risiko for skadelige effekter på graviditeten, eller på helbredet af fostret, eller det nyfødte barn.

Amning

Lægemidlet udskilles i mindre grad i modermælken hos mennesker. Effekten hos ammede børn er ikke sandsynlig, selvom risikoen for at påvirke barnets tarm- og mundflora ikke kan udelukkes. Små mængder af det aktive stof i brystmælken kan øge risikoen for sensibilisering.

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

Ikke mærkning.

Det er ikke sandsynligt, at Cloxacillin "Stragen" påvirker evnen til at køre bil, eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende konvention er brugt til klassificering af bivirkninger: Almindelig (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1000 til <1/100), sjælden (>1/10.000 til <1/1000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| HyppighedSystem-organklasser | Almindelig(≥1/100 til <1/10) | Ikke almindelig(≥1/1000 til <1/100) | Sjælden(≥1/10.000 til<1/1000) | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  | Overvækst af svamp i mundhulen og i det kvindelige kønsorgan.  |
| Blod og lymfesystem |  | Eosinofili  | Agranulocytose, leukopeni | Anæmi,trombocytopeni |
| Immunsystemet |  |  | Anafylaktiske rekationer | Quinckes ødem |
| Vaskulære sygdomme | Tromboflebit (efter intravenøs injektion) |  |  |  |
| Nervesystemet |  |  |  | Encephalopati |
| Mave-tarm-kanalen | Løs afføring |  | Pseudomembranøs colitis | KvalmeOpkast |
| Lever og galdeveje |  |  | Kolestatisk leverskade |  |
| Hud og subkutane væv | Eksantem | Urticaria |  | DRESS syndrom |
| Nyrer og urinveje |  |  | Nyreskade, øget serum-kreatinin | Interstitiel nephritis |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Utilpashed |  |  | Lokal smerte 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

**4.9 Overdosering**

Penicilliner kan forårsage encephalopati, som kan være ledsaget af forvirring, sløvhed, anfald, eller unormale bevægelser, når høje doser gives til patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller defekt i blod-hjerne barriere.

Symptomer

Toksiske reaktioner: Utilpashed, opkast, diarré, ændringer i elektrolytkoncentrationen, koma, muskel fascikulationer, myokloni, kramper, hæmolytisk reaktion, nyreinsufficiens, acidose.

Behandling

Symptomatisk behandling. I alvorlige tilfælde hæmoperfusion, eller hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Cloxacillin "Stragen" tilhører gruppen af isoxazolylpenicilliner, som er aktive mod beta-lactamase producerende stafylokokker med syrestabilitet. Cloxacillin hæmmer syntesen af bakteriens cellevæg. Denne effekt er bakteriocidal.

Antibakterielt spektre

Almindeligt følsomme arter:

*Staphyloccoccus aureus* inklusive betalactamase producerende stammer

Streptokokker

Pneumokokker

Arter med erhvervet resistens kan være et problem:

Koagulase-negative stafylokokker.

Arveligt resistente arter:

Methicillin resistente Staphyloccoccus

Enterokokker

Gram-negative bakterier

*Clostridium difficile*

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

Resistensmekanisme

Resistens mod isoxazolylpenicilliner (såkaldt methicillinresistens) forårsages af de bakterier, som producerer et ændret penicillinbindende protein. Krydsresistens forekommer hos beta-lactam gruppen (penicilliner og cefhalosporiner). Methicillin-resistent staphylococci har generelt lav følsomhed overfor alle beta-lactamantibiotika.

Resistensudvikling

I Skandinavien er niveauet af methicillin resistens hos *Staphylococcus aureus* lavt, men mere almindeligt i større dele af Europa. Forekomsten af opnået resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter og lokal information om resistens er ønskeligt, særligt når alvorlige infektioner behandles. Om nødvendigt bør der søges råd fra eksperter, når den lokale forekomst af resistens, i forhold til anvendelsen af midlet, i det mindste ved visse infektionstyper, er tvivlsom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Protein-binding: 92 %. Giver gode koncentrationer i ledvæske, urin og galde.

Terapeutisk serumkoncentration: Terapeutisk niveau på omkring 1 µg/ml (2,1 µmol/l) vedligeholdes i omkring 4 timer.

Elimination

Halveringstid: I serum omkring 30 minutter.

Udskillelse: På 6 timer er 30-50 % af oral dosis udskilt i urinen. 10 % udskilles som aktive metabolitter i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogen potentiale samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Rekonstrueret opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 6 timer ved stuetemperatur (25 ℃) ved indendørs belysning og i 24 timer ved 2 ℃ til 8 ℃ beskyttet mod lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede opløsning bruges med det samme. Hvis præparatet ikke bruges med det samme, er opbevaringstiden og opbevaringsbetingelserne før brug, brugerens ansvar og bør ikke være længere end 24 timer ved 2 ℃ til 8 ℃.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringsbetingelser efter rekonstituering, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

1 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

20 ml hætteglas af klart glas Ph. Eur type III, med chlorbutylgummiprop type I.

2 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

20 ml hætteglas af klart glas Ph. Eur type I, med chlorbutylgummiprop type I.

50 ml hætteglas af klart glas Ph. Eur type I, med chlorbutylgummiprop type I.

Pakningsstørrelser

20 ml hætteglas af klart glas med chlorbutylgummiprop: 10 hætteglas×1 g og 10 hætteglas×2 g.

50 ml hætteglas af klart glas med chlorbutylgummiprop: 10 hætteglas×2 g.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Tilberedning af opløsningen

Aseptisk teknik skal anvendes ved rekonstituering af opløsningen.

Afhængig af mængden der skal administreres anbefales det at bruge vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektionsvæsker til at opløse pulveret.

Instruktioner til rekonstituering af opløsningen til injektion/infusion

Mængden af solvent der skal tilsættes til tilberedningen af opløsningen til injektion/infusion angives i tabellen herunder:

|  |  |
| --- | --- |
|  | Method of administration |
| Styrke / hætteglas | Kortvarig intravenøs infusion  | Langvarig intravenøs infusion | Intravenøs injektion | Intramuskulær injektion |
| 1 g / 20 ml | - | - | 20 ml  | 4 ml  |
| 2 g / 20 ml | 100 ml 1) | 10 ml 2) | 40 ml | - |
| 2 g / 50 ml | 100 ml 1)  | 10 ml 2)  | 40 ml  | - |

1. Opløsningen tilberedes i Minibag plastikbeholdere ved hjælp af en overførselsadapter, eller i en 100 ml flaske ved hjælp af en overførselskanyle.
2. 2 g opløses i 10 ml vand til injektionsvæsker og blandes i en passende opløsning til infusionsvæsker.

Efter rekonstituering skal opløsningen være klar. Brug ikke opløsningen, hvis der er synlige partikler i opløsningen. Træk kun en dosis op. Ubrugt opløsning bør destrueres.

Cloxacillin er kompatibel med følgende opløsninger til infusion:

* Vand til injektionsvæsker
* Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning for injektionsvæsker.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stragen Nordic A/S

Helsingørsgade 8C

3400 Hillerød

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 g: 66530

2 g: 66532

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. december 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. december 2023