

 31. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cloxacillin "Vital Pharma Nordic", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

32321

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cloxacillin "Vital Pharma Nordic"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder cloxacillinnatrium svarende til 2 g cloxacillin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

2 gram af produktet indeholder 96,6 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt eller næsten hvidt, krystallinsk pulver.

pH-værdien af den tilberedte opløsning er 5,0-7,0.

**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 i hud og blødt væv
* endocarditis
* osteomyelitis
* septikæmi.

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Intramuskulær injektion: 0,5-1 g 4 gange/24 timer. Opløsningen skal administreres som en dyb intramuskulær injektion. Intramuskulær injektion frarådes ved alvorlige infektioner.

Intravenøs injektion: 1-2 g 3-4 gange/24 timer. Opløsningen bør gives støt over mindst 3‑4 minutter pr. g, om muligt i en stor vene.

Intravenøs intermitterende infusion (kortvarig infusion): 2 g 4-(6) gange/24 timer. Opløsningen bør gives kontinuert som en infusion over 20(-30) minutter.

Kontinuerlig intravenøs infusion: Den sædvanlige dosis er 6 g/24 timer. Ved alvorlige infektioner, kan denne dosis øges til 12 g/24 timer.

*Børn*

Intramuskulær injektion: 50 mg/kg/24 timer fordelt på 4 doser.

Intravenøs injektion: 100 mg/kg/24 timer (eller mere) fordelt på 4-6 doser.

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

*Svært nedsat nyrefunktion*

Eliminationen af cloxacillin falder ved svært nedsat nyrefunktion. Dosisjustering anbefales hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Meget høje doser bør undgås, medmindre det 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 lægemidlet oralt, samt i fremskredne tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at opnå høje serumkoncentrationer. På grund af cloxacillins lave toksicitet, kan der efter behov gives meget høje doser cloxacillin uden risiko for bivirkninger.

I tilfælde af osteomyelitis og andre tilstande, hvor det er vanskeligt at opnå tilstrækkelig antibiotikakoncentration i det inficerede område, skal behandlingen efter behov strække sig over måneder eller år. Dette betyder, at den indledende intravenøse behandling skal efterfølges med oral administration af peroral isoxazolyl-penicillin.

Administration

Intravenøs anvendelse, intramuskulær anvendelse.

Ved intravenøs administration foretrækkes en stor vene.

For instruktioner om rekonstitution 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**

I tilfælde af svært nedsat nyrefunktion skal dosis justeres (se pkt. 4.2).

Før administration af cloxacillin skal patienten udspørges omhyggeligt vedrørende tidligere overfølsomhedsreaktioner for penicilliner, cefalosporiner og andre allergener.

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

Ved anafylaktisk reaktion: Adrenalin (ephinephrin). Tilstrækkelig intravenøs væskebehandling.

Intravenøse kortikosteroider (f.eks. hydrocortison). Hvis nødvendigt, antihistaminer (f.eks. promethazin).

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.

Penicilliner kan, når de gives i høje doser til patienter med svær nyreinsufficiens eller en defekt blod-hjerne barriere, forårsage encephalopati, som kan være ledsaget af forvirring, bevidsthedspåvirkning, anfald eller unormale bevægelser. Hvis sådanne symptomer opstår, skal dosis reduceres (se pkt. 4.2).

Langvarig brug af cloxacillin kan lejlighedsvis give anledning til vækst af resistente bakterier eller gærarter. Patienterne skal overvåges nøje for tegn på superinfektion.

Der er rapporteret om antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis for næsten alle antibakterielle midler, inklusive cloxacillin. Dette kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Derfor er det 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* skal overvejes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken bør ikke gives.

Vigtig information vedrørende natriumindholdet i Cloxacillin "Vital Pharma Nordic"

Dette lægemiddel indeholder 96,6 mg natrium pr. 2 g dosis, svarende til 5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium. Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel svarer til 29 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Cloxacillin "Vital Pharma Nordic" anses for at have et højt natriumindhold. Dette skal tages i betragtning hos personer på diæt med lavt saltindhold.

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

Probenecid

Probenecid hæmmer den tubulære udskillelse af penicillin. Derfor hæmmer samtidig administration af probenecid den tubulære udskillelse af penicillin.

Methotrexat

Samtidig brug af methotrexat kan forårsage øget effekt/toksicitet af methotrexat på grund af reduceret elimination. Patienten skal overvåges nøje for symptomer på overdosering af methotrexat.

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

Klinisk erfaring indikerer lille risiko for skadelige effekter på graviditeten, eller på fosterets eller det nyfødte barns helbred. Cloxacillin kan administreres til gravide kvinder ved behov.

Amning

Cloxacillin udskilles i human mælk. Ved terapeutiske doser anses risikoen for påvirkning af det ammende barn for lav, selv om en vis indvirkning på barnets tarm- og mundflora ikke kan udelukkes. Små mængder af det aktive stof i brystmælken kan øge risikoen for sensibilisering.

Fertilitet

Der findes kun begrænsede data om brugen af cloxacillin hos mennesker. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet.

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

Ikke mærkning.

Det er ikke sandsynligt, at Cloxacillin "Vital Pharma Nordic" 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 (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hyppighed****Systemorganklasse** | **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)** |
| **Blod og lymfesystem** |  | Eosinofili  | Agranulocytose, leukopeni | Anæmi, trombocytopeni |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Superinfektioner (sekundære), bakterielle infektioner | Overvækst af svamp i mundhulen og den kvindelige genitaltragt |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaktiske reaktioner  | Quinckes ødem1 |
| **Nervesystemet** |  |  |  | Encefalopati2 |
| **Mave-tarm-kanalen**  | Diarré |  | Pseudomembranøs colitis | Kvalme, opkastning |
| **Lever og galdeveje**  |  |  | Kolestatisk leverskade3 |  |
| **Hud og subkutane væv** | Eksantem  | Urticaria  |  | DRESS-syndrom4 |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Nyreskade og øget serum-kreatinin  | Interstitiel nephritis5 |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  | Utilpashed |  |  | Lokal smerte efter intramuskulær injektion6 |
| **Vaskulære sygdomme** | Thromboflebitis (efter intravenøs injektion) |  |  |  |

1. Overfølsomhedsreaktioner ses oftere hos patienter, der får høje doser især parenteralt, hos patienter, som er allergiske over for mange allergener samt hos patienter med astma, høfeber eller urticaria i anamnesen. I tilfælde af en eller flere af ovenstående allergiske reaktioner skal behandlingen øjeblikkeligt seponeres (se pkt. 4.4).
2. Disse symptomer optræder hovedsageligt hos patienter med nyresvigt, som får høje doser af lægemidlet.
3. Symptomerne forsvinder, når produktet seponeres.
4. Øjeblikkelig opståen af urticaria indikerer en allergisk reaktion over for cloxacillin, og indebærer at behandlingen skal seponeres. Der kan optræde hududslæt fra 48 timer til 2-4 uger efter opstart af behandlingen som en forsinket allergisk reaktion.
5. Symptomerne på disse lidelser er i de fleste tilfælde udslæt, feber, eosinofili, hæmaturi, proteinuri. De forekommer hyppigst hos patienter, der får høje doser af lægemidlet og/eller med eksisterende nedsat nyrefunktion. De forsvinder efter seponering af lægemidlet.
6. Disse forsvinder efter seponering af lægemidlet.

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**

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

Symptomer: Toksisk reaktion, utilpashed, opkastning, diarré, ændring i elektrolyt­koncentrationen, koma, muskelfascikulationer, myokloni, kramper, koma, 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-lactamaseresistente penicilliner, ATC-kode: J01CF02.

Virkningsmekanisme

Cloxacillin "Vital Pharma Nordic" tilhører gruppen af isoxazolylpenicilliner, som kombinerer aktivitet mod beta-lactamaseproducerende stafylokokker med syrestabilitet. Cloxacillin hæmmer syntesen af bakteriens cellevæg. Denne effekt er baktericid.

Antibakterielt spektrum

*Sædvanligvis følsomme arter*

*Staphyloccoccus aureus* inklusive beta-lactamaseproducerende arter streptokokker og pneumokokker.

*Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem*

Koagulasenegative stafylokokker.

*Arter med medfødt resistens*

Methicillinresistente stafylokokker, enterokokker, gram-negative bakterier og *Clostridium difficile*.

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

Resistensmekanisme

Resistens mod isoxazolylpenicilliner (såkaldt methicillinresistens) skyldes, at bakterierne producerer et ændret penicillinbindende protein. Krydsresistens forekommer i gruppen af beta-lactamer (penicilliner og cefalosporiner). Methicillinresistente stafylokokker har generelt lav følsomhed over for alle beta-lactamantibiotika.

Resistensudvikling

I Skandinavien er niveauet af methicillinresistens hos *Staphylococcus aureus* lavt, men det er mere almindeligt i større dele af Europa. Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er derfor ønskeligt, særligt ved behandling af alvorlige infektioner. Efter behov bør der søges råd fra eksperter, når den lokale forekomst af resistens er sådan, at nytten af at anvende midlet, i det mindste ved visse infektionstyper, er tvivlsom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter en enkelt intramuskulær administration af 500 mg cloxacillin opnås der en maksimal serumkoncentration på 15 µg/ml inden for 30 minutter. Efter afslutningen af en 3-timers i.v. infusion af 750 mg cloxacillin (250 mg/time) givet til raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige koncentration af lægemidlet i plasma cirka 15 µg/ml. Efter 2 timer var plasmakoncentrationen af cloxacillin 0,6 µg/ml.

Proteinbinding: 94 %

Fordeling

Giver gode koncentrationer i ledvæske, urin og galde.

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

Biotransformation

Cloxacillin metaboliseres delvist til mikrobiologisk aktive og inaktive metabolitter.

Elimination

Inden for 6 timer udskilles 30-50 % af den orale dosis i urinen. 10 % udskilles som aktiv metabolit i urinen.

Halveringstiden i serum er omkring 30 minutter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der findes ingen non-kliniske data med relevans for sikkerheden.

**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

Den kemiske og fysiske stabilitet for cloxacillin injektionsvæske, opløsning opretholdes i 12 timer ved en temperatur på under 25 ℃. I tilfælde af infusionsvæsken er den ligeledes 12 timer ved en temperatur på under 25 ℃ eller i 48 timer ved 2-8 °C (i køleskab).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede opløsning bruges med det samme. Hvis præparatet ikke bruges med det samme, er brugsopbevaringstiden og -betingelserne brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 ℃ med mindre rekonstitueringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

20 ml hætteglas af klart glas uden farve Ph. Eur type III, med brombutyl- eller chlorbutyl­gummiprop og aluminiumshætte.

Pakningsstørrelser

1 × 2 g hætteglas

10 × 2 g hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Klargøring af opløsningen

Der skal anvendes aseptisk teknik 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 injektions-/infusionsvæske, opløsning

*Intramuskulær injektion*

Opløs 2 g i 8 ml vand til injektionsvæsker.

*Intravenøs injektion*

Opløs 2 g i 20 ml vand til injektionsvæsker.

*Kortvarig intravenøs infusion*

Opløs 2 g i 8 ml vand til injektionsvæsker, og bland derefter med en egnet opløsning til infusionsvæsker op til 100 ml.

Opløsningen tilberedes i Mini-Bag plastbeholdere ved hjælp af en overførselsadapter, eller i en 100 ml flaske ved hjælp af en overførselskanyle.

*Langvarig intravenøs infusion*

Opløs 2 g i 8 ml vand til injektionsvæsker, og bland derefter med en egnet opløsning til infusionsvæsker op til et samlet volumen på 50-500 ml. Koncentrationen bør ikke overstige 40 mg/ml.

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

Cloxacillin er kompatibel med følgende opløsninger til infusion:

* vand til injektionsvæsker
* natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektionsvæsker
* glucose 5 % opløsning til injektionsvæsker.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vital Pharma Nordic ApS

Frederiksgade 11, st. th.

1265 København K

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65453

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. marts 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

31. marts 2025