

 28. marts 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dicloxacillin "Bluefish", hårde kapsler**

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

 28830

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dicloxacillin "Bluefish"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Dicloxacillinnatrium svarende til dicloxacillin 250 mg og 500 mg.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En 250 mg kapsel indeholder 12,2 mg natrium (se pkt. 4.4).

En 500 mg kapsel indeholder 24,4 mg natrium (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde kapsler

**250 mg kapsler:**

Råhvid/råhvid størrelse ‘2’ hård, gelatinekapsel fyldt med hvidt til råhvidt pulver og påtrykt

"Y" på den råhvide overdel og "14" på den råhvide underdel med sort blæk.

**500 mg kapsler:**

Råhvid/råhvid størrelse ‘0’ hård, gelatinekapsel fyldt med hvidt til råhvidt pulver og påtrykt

‘Y’ på den råhvide overdel og ‘15’ på den råhvide underdel med sort blæk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Infektioner forårsaget af penicillinase­-produceren­de, meticillinfølsomme stafylokok­ker, f.eks. sårinfektioner, abscesser, osteomyelitis.

Officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler bør tages i betragtning.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne*

500 mg til 1 g 3-4 gange dagligt. Ved svære og alvorlige infektioner kan den daglige dosis øges til maksimalt 6 g.

*Pædiatrisk population*

*Til børn på 20-40 kg:*

250 mg 3-4 gange dagligt. Ved svære og alvorlige infektioner kan den daglige dosis fordobles.

*Til børn på > 40 kg*

500 mg 3-4 gange dagligt. Ved svære og alvorlige infektioner kan den daglige dosis øges til maksimalt 6 g.

Da der er begrænset erfaring med brug til præmature og nyfødte, kan der ikke gives doseringsanbefalinger til denne aldersgruppe. Det frarådes at anvende kapsler til børn under 20 kg.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisreduktion kan være nødvendig.

Administration

Kapslerne skal sluges hele med mindst et halvt glas vand og ikke i liggende stilling eller umiddelbart før sengetid. Dosis skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid for at opnå maksimal absorption.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Derudover allergi over for penicillin og type I-reaktioner over for cephalosporiner.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lokale retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibiotika bør følges. Der bør udføres initial bestemmelse af de forårsagende organismer og deres følsomhed.

Der bør udvises forsigtighed på grund risikoen for krydsoverfølsomhed mellem penicilliner, cefalosporiner, cephamyciner, 1-oxa-ß-lactamer og carbapenemer.

Der har været tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner, som krævede akut symptomatisk behandling hos patienter, der fik penicillin. Hvis der opstår en allergisk reaktion, bør lægemidlet seponeres og patienten skal modtage passende behandling.

Brug af antibiotika kan føre til overvækst af ikke-følsomme organismer. Hvis der opstår nye infektioner på grund af bakterier eller svampe, bør passende behandling iværksættes og seponering af dicloxacillin behandlingen overvejes.

Pseudomembranøs colitis er rapporteret for næsten alle antibakterielle lægemidler. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der frem­byder diarré og iværksætte passende behandling.

*Pædiatrisk population*

Hos nyfødte kan ufuldstændigt udviklet nyrefunktion føre til man­gelfuld udskillelse af dicloxacillin og høje serumniveauer. Hyppig kontrol af plasmakoncentrationen og nøje bivirknings­overvågning bør udføres (se pkt. 4.2).

*Ældre patienter*

Der er observeret stigning i serumkreatinin-niveauet i forbindelse med profylaktisk brug af høje doser til ældre patienter, der havde fået en total hoftealloplastik. Nyrefunktionen skal derfor monitoreres før og under behandling med dicloxacillin.

*Monitorering af behandlingen*

Organfunktioner, herunder nyrer, lever og det hæma­topoietiske system, bør følges regelmæssigt under længerevarende behandling.

Det anbefales at udføre leukocyt- og differential celletælling før behandlingsstart og derefter mindst ugentligt under behandling med Dicloxacillin "Bluefish".

*Natrium*

Dicloxacillin "Bluefish" 250 mg: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 250 mg kapsel, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Dicloxacillin "Bluefish" 500 mg: Dette lægemiddel indeholder 24,4 mg natrium pr. 500 mg kapsel, svarende til 1,2 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

Probenecid

Samtidig administration af probenecid hæmmer den renale tubulære udskillelse af penincillin, som forårsager en stigning i samt forlænget plasmakoncentration af penicillin.

P-piller

I sjældne tilfælde kan systemisk antibiotika nedsætte virkningen af p-piller ved at påvirke reabsorptionen i tarmen.

Methotrexat

Samtidig behandling med methotrexat kan medføre øget virkning/toksicitet af methotrexat på grund af reduceret udskillelse.

Dicumarol

Warfarin/dicumarols virkning kan nedsættes ved samtidig behandling med dicloxacillin. Kombinationen kan kræve dosisjustering.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Lang, klinisk erfaring indikerer en lav risiko for skadelige virkninger under graviditet eller for fostret eller det nyfødte barn.

Amning

Penicillin udskilles i modermælk i lave koncentrationer. Skadelige virkninger for fostret er ikke sandsynlige, selvom der kan være en risiko for virkning på den orale flora eller tarmfloraen. Små mængder af det aktive stof i modermælk, kan forårsage en forhøjet risiko for sensibilisering. Der skal derfor udvises forsigtighed, når dicloxacillin udskrives til ammende kvinder.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Cirka 5% af de behandlede patienter kan forvente at få bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er kvalme, opkast og diarré.

Som ved andre penicilliner forekommer der allergiske reaktioner (øjeblikkelig og forsinket).

Disse er for det meste lette, men der er rapporteret alvorlige allergiske reaktioner, herunder dødsfald.

Nedenstående liste over bivirkninger er anført i henhold til systemorganklasse, MedDRA terminologi og hyppighed ved hjælp af følgende kategorier: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), Meget sjælden (<1/10.000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme**Ikke kendt | Svampeinfektion i mundhule og abdomen. |
| **Blod og lymfesystem**Sjælden | Knoglemarvssvigt, agranulocytose, neutropeni, leukopeni, granulocytopeni, eosinofili, trombocytopeni, hæmolytisk anæmi. |
| **Immunsystemet**SjældenIkke kendt | Anafylaktiske reaktioner.Overfølsomhed, serumsyge. |
| **Vaskulære sygdomme**Sjælden | Vaskulær kollaps og død, hypotension. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**Sjælden  | Bronkospasme, laryngo­spasme, hæshed, nysen, lanrynksødem. |
| **Mave-tarm-kanalen**Almindelig Sjælden | Dyspepsi, flatulens, diarré, kvalme, opkastning.Pseudomembranøs colitis, oesophagal ulceration, smerter i oesophagus, oesophagitis, abdominalsmerter. |
| **Lever- og galdeveje**Sjælden Ikke kendt | Cholestatisk hepatitis.Hepatotoksicitet. |
| **Hud og subkutane væv**Almindelig Ikke almindelig Sjælden | Hududslæt.Urticaria, pruritus.Angioneurotisk ødem (Quincke’s ødem). |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**Sjælden Ikke kendt | Myalgi, artralgi.Muskeltrækninger. |
| **Nyrer og urinveje**Sjælden | Nyreinsufficiens, tubulær forstyrrelse, interstitiel nefritis, toksisk nefropati, hæmaturi, proteinuri. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**Sjælden Ikke kendt | Feber.Utilpashed. |
| **Undersøgelser**Ikke kendt | Forhøjet serumkreatinin. Forbigående, asymptomatisk øgning af alkaliske fosfataser, ASAT og ALAT. |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Høje doser af penicillin er generelt veltolereret.

Toksiske reaktioner: Gastrointestinale symptomer, elektrolytforstyrrelser, kramper, nedsat bevidsthed. Hæmolytiske reaktioner, nyresvigt, acidose.

Behandling: Ventrikelskylning kan overvejes. Ellers symptomatisk behandling: Dicloxacillin kan ikke fjernes ved dialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: J01CF01. Antibakterielle midler til systemisk brug, beta-lactamase resistente penicilliner.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Dicloxacillin er et penicillinasestabilt, syresta­bilt semisyntetisk penicillin. Det hæmmer syntesen af bakteriecellevæggen og har en baktericid virk­ning på penicillinfølsomme bakterier i vækstfasen.

Farmakodynamisk virkning

Dicloxacillin virker mod de fleste grampositive kokker, herunder ß-hæmolytiske streptokokker, pneu­mokokker og stafylokokker også penicillinaseprodu­cerende stammer.

Der kan forekomme resistente stafylokokstammer, men de er sjældne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorption fra mave-tarm-kanalen sker hurtigt, men ufuldstændigt. Hos fastende voksne opnås maksimal serumkoncentration i løbet af 30 minutter-2 timer og 35-76% af den orale dosis absorberes. Føde i mave-tarm-kanalen nedsætter absorptio­nen af dicloxacillin.

Fordeling

Serumkoncentrationen efter oral indgift er direkte pro­portional med dosis. Enkelt­doser på 500 mg dicloxacillin oralt medfører maksimale serumkoncentrationer på omkring 15 mikrogram pr. ml.

Biotransformation

Dicloxacillin har en protein­bindinsgrad på 95-98%. Dicloxicillin er letopløselig i lipider og der opnås tilstrækkelige koncentrationer i knoglevæv, pleura- og synovialvæ­ske samt sårsekretion, men der opnås kun mini­male koncentrationer i cerebrospi­nal­væske.

Elimination

Eliminationshalveringstiden er cirka 45 minutter. Dicloxacil­lin metaboliseres delvis til aktive og inaktive metabolitter og udskilles i urinen ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter 6 timer er dicloxacillin-niveauet i urinen 55-65 %. Det udskilles også delvis i fæces.

Nedsatte plasmakoncentrationer er rapporteret hos patienter med cys­tisk fibrose.

I tilfælde hvor det er påkrævet at opnå høj serumkoncentration hurtigt, kan dicloxacillin indgives parenteralt.

Kun minimale mængder fjernes ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Der foreligger ingen data fra langtidsdyrestudier med di­cloxacillin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Magnesiumstearat

Silica, kolloid, vandfri

Gelatine

Titandioxid (E171)

Sort jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Aminoglykosider og penicilliner kan gensidigt inaktivere hinanden *in vitro*.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år (1 år for HDPE-flaske efter anbrud)

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Tropisk blisterpakning: 10, 14, 20, 30, 50, 100 og 100 x 1 kapsler

HDPE-flaske: 16, 30, 50, 60, 100, 250 og 500 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bluefish Pharmaceuticals AB

Gävlegatan 22

113 30 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 250 mg: 52593

500 mg: 52594

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. marts 2019