

 13. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nerbutix, pulver til oral opløsning**

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

34116

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nerbutix

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml rekonstitueret oral opløsning indeholder flucloxacillinnatrium svarende til 50 mg flucloxacillin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 592 mg saccharose pr. ml, 4,8 mg natrium pr. ml og 1 mg natriumbenzoat pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til oral opløsning

Nerbutix pulver til oral opløsning er et fritflydende, lyserødt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nerbutix er indiceret til behandling af følgende infektioner ved mistanke om eller bekræftet stafylokokætiologi:

* Hud- og bløddelsinfektioner.
* Infektioner i knogler og led.
* Infektioner i nedre luftveje, inklusive pneumoni og pulmonal forværring hos patienter med cystisk fibrose.

Der bør tages hensyn til officiel vejledning vedrørende passende brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Pædiatrisk population*

Doseringen afhænger af patientens alder og vægt samt infektionens alvorlighed.

*Bakterielle infektioner*

25‑50 mg/kg/dag fordelt på 3‑4 doser.

*Alvorlige bakterielle infektioner samt infektioner i knogler og led*

Den daglige dosis kan fordobles hos børn > 2 år, dvs. 60-100 mg/kg/dag fordelt på 3‑4 doser. Den maksimale dosis er 6 g/24 timer.

*Infektioner i forbindelse med cystisk fibrose*

50–100 mg/kg/dag fordelt på 3‑4 doser. Den maksimale dosis er 6 g/24 timer.

Nedsat nyrefunktion

Clearance af flucloxacillin reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Dosisjustering af oral flucloxacillin er normalt ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration

Oral anvendelse.

Nerbutix er mest effektivt, hvis det tages mellem måltider (se pkt. 5.2).

Nerbutix bør tages mindst 1 time før og senest 2 timer efter måltider.

Et helt glas vand (250 ml) bør tages bagefter for at reducere risikoen for øsofageale smerter (se pkt. 4.8). Patienterne bør ikke ligge ned umiddelbart efter indtagelsen af Nerbutix.

Nerbutix er en vandig opløsning, som hovedsageligt er beregnet til børn.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Tidligere tilfælde af overfølsomhed over for andre β-lactamantibiotika (f.eks. penicilliner, cefalosporiner)
* Tidligere tilfælde af flucloxacillin-associeret nedsat leverfunktion eller gulsot.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner

Før opstart af behandling med flucloxacillin skal patienten udredes grundigt i forhold til tidligere overfølsomhedsreaktioner mod β-lactamantibiotika. Kryds-overfølsomhed mellem penicilliner og cefalosporiner er veldokumenteret.

Alvorlige og af og til dødelige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi) er rapporteret hos patienter, som fik β-lactamantibiotika. Selvom anafylaksi er hyppigere efter parenteral behandling, er det også forekommet hos patientersom modtog oral behandling. Sandsynligheden for sådanne reaktioner er større hos personer med tidligere tilfælde af overfølsomhed over for β-lactamantibiotika.

Hvis der opstår en allergisk reaktion, skal flucloxacillin seponeres og passende behandling iværksættes.

Der er blevet rapporteret svære kutane bivirkninger (*severe cutanous adverse reactions*, SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinifili og systemiske symptomer (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige hos patienter, der fik β-lactamantibiotika. På ordinationstidspunktet skal patienten informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der forekommer tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal flucloxacillin omgående seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Der er rapporteret kolestatisk gulsot og leverskade (se pkt. 4.8). Der bør udvises forsigtighed ved brug af flucloxacillin hos patienter med tegn på nedsat leverfunktion, patienter over 50 år og patienter med alvorlig underliggende sygdom, da alle disse patienter har øget risiko for leverskade. Det er vigtigt at udvise særlig forsigtighed hos nyfødte på grund af risikoen for hyperbilirubinæmi.

Under langtidsbehandling anbefales det at monitorere leverfunktionen jævnligt. Forekomsten af leverpåvirkninger kan være forsinket i op til to måneder efter behandling. I flere tilfælde har reaktionsforløbet været langvarigt og varet i flere måneder. I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om dødelig udgang.

Nedsat nyrefunktion

Under langtidsbehandling anbefales det at monitorere nyrefunktionen jævnligt.

Der skal udvises særlig forsigtighed hos nyfødte på grund af risikoen for høje serumniveauer af flucloxacillin på grund af nedsat udskillelseshastighed i nyrerne.

Brug af flucloxacillin (som andre penicilliner) hos patienter med nedsat nyrefunktion kræver sædvanligvis ikke dosisreduktion. Men ved alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 10 ml/min.) bør en dosisreduktion eller en forlængelse af dosisintervallet overvejes på grund af risikoen for neurotoksicitet.

Flucloxacillin fjernes ikke signifikant ved dialyse, og der er derfor ikke behov for at give yderligere doser under eller efter afslutning af dialyseperioden.

*Clostridioides difficile*

Pseudomembranøs kolit er rapporteret med næsten alle antibakterielle midler. Det er vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som får diarré, og iværksætte passende behandling, så snart diagnosen foreligger.

Generaliseret eksantematøs pustulose

Hvis der ved behandlingsstart opstår febrilt generaliseret erytem med pustler, kan det være tegn på akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8). Hvis AGEP diagnosticeres, skal flucloxacillin seponeres, og senere behandling med flucloxacillin er kontraindiceret.

Hypokaliæmi

Hypokaliæmi (potentielt livstruende) kan forekomme ved brug af flucloxacillin, især i høje doser. Hypokaliæmi forårsaget af flucloxacillin kan være resistent overfor kaliumtilskud. Regelmæssig måling af kaliumniveauet anbefales under behandling med høje doser flucloxacillin. Det er påkrævet, at være opmærksom på denne risiko ved kombination af flucloxacillin og hypokaliæmi-inducerende diuretika, eller når andre risikofaktorer for udvikling af hypokaliæmi er tilstede (f.eks. fejlernæring, dysfunktion af nyretubuli).

Metabolisk acidose med højt aniongap (HAGMA)

Forsigtighed tilrådes, når flucloxacillin gives samtidigt med paracetamol på grund af den forhøjede risiko for metabolisk acidose med højt anion-gap (HAGMA). Patienter med høj risiko for HAGMA er især dem med svært nedsat nyrefunktion, sepsis eller fejlernæring, især hvis de anvender de daglige maksimumdoser af paracetamol. Efter samtidig administration af flucloxacillin og paracetamol anbefales nøje overvågning for at opdage forekomst af syrebaseforstyrrelser, især HAGMA, herunder analyse for 5-oxoprolin i urinen. Hvis behandling med flucloxacillin fortsættes efter seponering af paracetamol, tilrådes det at sikre, at der ikke er tegn på HAGMA, da flucloxacillin muligvis kan fastholde det kliniske billede for HAGMA (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactose-malabsorption eller sucrase-isomaltase-mangel.

Dette lægemiddel indeholder 592 mg saccharose pr. ml. Diabetespatienter skal tage hensyn hertil.
Kan være skadeligt for tænderne

Dette lægemiddel indeholder 1 mg natriumbenzoat (E 211) pr. ml. Forøgelse af bilirubinæmi efter dets forskydning fra albumin kan øge neonatal gulsot, der kan udvikle sig til kernicterus (ukonjugerede bilirubinaflejringer i hjernevæv).

Dette lægemiddel indeholder 4,8 mg natrium pr. ml, svarende til 0,24 % af den WHO’s anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

Methotrexat

Flucloxacillin kan reducere den tubulære sekretion af methotrexat, hvilket kan medføre en øget risiko for methotrexattoksicitet.

Warfarin

Der er rapporteret flere tilfælde til sundhedsmyndighederne, hvor virkningen af warfarin blev reduceret ved samtidig oral behandling med flucloxacillin. Mekanismen er uklar.

Hvis samtidig administration er nødvendig, bør protrombintiden eller International Normalised Ratio (INR) monitoreres nøje under tilføjelse eller seponering af flucloxacillin.

Probenecid

Probenecid forsinker udskillelsen af flucloxacillin i nyrerne ved at hæmme den tubulære sekretion, hvilket kan føre til højere serumkoncentration af flucloxacillin over en længere periode.

Penicilliner og cefalosporiner

Der kan forekomme krydsallergi mellem penicilliner og cefalosporiner (se pkt. 4.4).

Paracetamol

Der bør udvises forsigtighed, når flucloxacillin anvendes samtidigt med paracetamol, da samtidig indtagelse kan være forbundet med metabolisk acidose med højt anion-gap, især hos patienter med risikofaktorer. (se punkt 4.4).

Voriconazol

Der er rapporter om, at flucloxacillin (CYP450-inducer) reducerer plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant. Såfremt samtidig administration af flucloxacillin og voriconazol ikke kan undgås, skal der monitoreres for potentielt tab af effekt af voriconazol (f.eks. ved terapeutisk lægemiddelmonitorering); en øgning af voriconazoldosis kan være nødvendig.

Orale præventionsmidler

Flucloxacillin kan reducere virkningen af østrogenholdige orale præventionsmidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Omfattende kliniske data viser at flucloxacillin ikke øger risikoen for fosterskader. Flucloxacillin bør imidlertid kun anvendes under graviditet, når den gavnlige virkning er større end den mulige risiko i forbindelse med behandlingen.

Amning

Flucloxacillin udskilles i modermælken, men risikoen for barnet betragtes som lav ved terapeutiske doser. Nerbutix kan anvendes af ammende mødre.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinale bivirkninger, som forekommer hos ca. 5 % af alle behandlede patienter.

De beregnede hyppigheder af bivirkninger er klassificeret som følger: 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). Medmindre andet er anført, er hyppigheden af bivirkningerne afledt af mere end 30 års rapporter efter markedsføring.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Sjælden | Pseudomembranøs kolit |
| Blod og lymfesystem | Meget sjælden | Eosinofili1, hæmolytisk anæmi1, neutropeni1 (inklusive agranulocytose) og trombocytopeni1 |
| Sjælden | Agranulocytose |
| Immunsystemet | Sjælden | Anafylaktiske reaktioner, angioødem |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt | Hypokaliæmi |
| Nervesystemet | Ikke kendt | Ørhed |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Kvalme, diarré |
| Ikke kendt | Mavesmerter, opkastning, øsofageale smerter og relaterede uønskede hændelser2 |
| Lever og galdeveje\* | Sjælden | Leversygdomme, generelt kolestatiske/hepatocellulære  |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt |
| Ikke almindelig | Nældefeber |
| Meget sjælden | Kløe, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse |
| Ikke kendt | AGEP - akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), svampeinfektion i mundhulen og ved kønsorganerne |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Meget sjælden | Artralgi og myalgi3 |
| *Nyrer og urinveje* | Meget sjælden | Interstitiel nefrit1 |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Meget sjælden | Feber3 |

1 Disse er reversible, når behandlingen afbrydes

2 Øsofagit, halsbrand, irritation i svælget, orofaryngeale smerter eller smerter i munden.

3 Udvikles af og til mere end 48 timer efter behandlingsstart.

**\*Lever og galdeveje**

Brug af flucloxacillin medfører risiko for leverskade. Denne risiko er sjælden, men stiger sandsynligvis med alderen og ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

Der foreligger oplysninger, som indikerer, at risikoen for flucloxacillin-udløst leverskade stiger hos patienter, som er bærer af HLA-B\*5701-allelet. Trods denne signifikante forbindelse får kun 1 ud af 500–1000 bærere leverskade. Det betyder, at den positive prædiktive værdi af test for HLA-B\*5701-allelet i forbindelse med leverskade er meget lav (0,12 %), og rutinemæssig screening for dette allel anbefales ikke.

**Metabolisme og ernæring**

Erfaring efter markedsføring: Meget sjældne tilfælde af metabolisk acidose med højt anion-gap, når flucloxacillin anvendes samtidigt med paracetamol, især ved tilstedeværelse af risikofaktorer (se pkt. 4.4.).

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 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 tolereres sædvanligvis godt. Akutte reaktioner er sædvanligvis relateret til overfølsomhed.

Symptomer

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

I undtagelsestilfælde kan anafylaktisk shock forekomme inden for 20–40 minutter.

Behandling

Hvis det er relevant, ventrikelaspiration, aktivt kul. Symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antibakterielle midler til systemisk brug, beta-lactamaseresistente penicilliner, ATC-kode: J01CF05

*Virkningsmekanisme*

Flucloxacillin tilhører gruppen isoxazolylpenicilliner. Den kombinerer høj aktivitet mod beta-lactamaseproducerende stafylokokker med god syrestabilitet. Flucloxacillin virker ved at hæmme bakteriel cellevægssyntese og har en baktericid virkning.

*PK-PD-forhold*

Den antibakterielle virkning er bedst korreleret til det tidspunkt, hvor antibiotikakoncentrationen overskrider den minimale hæmningskoncentration (MIC-værdien).

*Antibakterielt spektrum*

*In vitro*-modtagelighed hos mikroorganismer for flucloxacillin:

|  |  |
| --- | --- |
| Almindeligt følsomme arter | Staphylococcus aureus *og* koagulase-negative *stafylokokker,* herunder beta-lactamaseproducerende stammer*Streptokokker* og *pneumokokker* |
| Organismer med iboende resistens | Methicillin-resistente stafylokokkerEnterokokkerGramnegative bakterier*Clostridioides difficile* |

*Resistens*

Resistens er almindelig (ca. 40 %) i koagulasenegative stafylokokker på grund af methicillinresistens.

Streptokokker og pneumokokker er mere følsomme overfor benzylpenicillin og penicillin V end over for flucloxacillin.

Resistens overfor isoxazolylpenicilliner (methicillinresistens) skyldes bakterien, som producerer et ændret penicillinbindende protein. Krydsresistens forekommer inden for beta-lactamgruppen (penicilliner og cefalosporiner). Methicillinresistente stafylokokker har generelt lav modtagelighed over for alle beta-lactamantibiotika.

Resistenssituationen varierer geografisk, og der bør indhentes information om den lokale resistenssituation fra et lokalt mikrobiologisk laboratorium.

I Skandinavien er resistens overfor isoxazolylpenicilliner sjælden ved *Staphylococcus aureus*, men almindelig ved koagulasenegative stafylokokker. Methicillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) er almindelig i visse dele af Europa. Penicillinresistente pneumokokker er mindre almindelige i Skandinavien. Disse stammer er resistente overfor cloxacillin.

*Leverskade*

Der foreligger oplysninger som tyder på, at risikoen for flucloxacillinudløst leverskade stiger hos patienter, som er bærer af HLA-B\*5701-allelet. Trods denne stærke forbindelse udvikler kun 1 ud af 500‑1000 bærere leverskade. Derfor er den positive prædiktive værdi af test for HLA-B\*5701-allelet i forbindelse med leverskade meget lav (0,12 %), og rutinemæssig screening for dette allel anbefales ikke.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Flucloxacillin er syrestabilt og har god absorption efter oral administration. Maksimal plasmakoncentration (Cmax) hos voksne efter indtag af 1 g flucloxacillin oralt er 31 mg/l. Tiden til maksimal plasmakoncentration (tmax) er ca. 1 time.

Samtidig indtagelse af mad nedsætter absorptionen og fører til lavere plasmakoncentration.

Fordeling

Flucloxacillin diffunderer godt ind i de fleste væv. Fordeling til cerebrospinalvæske er lav hos personer uden hjernehindebetændelse.

Proteinbindingsraten i serum er ca. 95 %.

Flucloxacillin udskilles i små mængder i modermælken (se pkt. 4.6).

Biotransformation

Flucloxacillin metaboliseres af CYP450 til 5-hydroksymetylflucloxacillin (5-HMF). Flucloxacillin og 5-HMF hydrolyseres til penicilloidsyrer. Flucloxacillin metaboliseres kun i ringe grad.

Elimination

Halveringstiden af flucloxacillin efter oral administration af 1000 mg til raske voksne individer er omtrent 1,5 timer.

Flucloxacillin elimineres primært i nyrerne via glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Cirka 50‑55 % af den orale dosis genfindes i urinen efter 6 timer. En lille andel af dosen elimineres ved sekretion i galde.

Renal elimination reduceres ved nedsat nyrefunktion, og dosisjustering kan i nogle tilfælde være nødvendig (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen relevante non-kliniske sikkerhedsdata ud over det, der fremgår af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumbenzoat (E 211)

Dinatriumedetat

Saccharinnatrium (E 954)

Ammoniumglycyrrhizinat

Natriumcitrat (E 331)

Ananassmag

Mentolsmag

Erythrosin (E 127)

Saccharose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Pulver

Flaske i en aluminiumspose: 2 år

Rekonstitueres så snart flasken tages ud af aluminiumsposen.

Når blandingen er rekonstitueret: Opbevar i køleskab (2–8 °C) i den originale beholder.
Skal anvendes inden 7 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Pulver i uåbnet pakning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-flaske med polypropylenlåg med blåt forseglingsbånd

eller

HDPE-flaske med polypropylenlåg med forsegling

Indhold i flasken efter rekonstitution: 100 ml

Flasken er pakket i en aluminiumspose i en æske.

En 5 ml oral sprøjte (inddeling 0,1 ml) følger med æsken til dosering.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Tilberedes på apoteket:

100 ml: Tilsæt 58 ml vand, og ryst til alt indholdet er opløst.

Opbevares med låget forseglet. Anvendes inden 7 dage efter tilberedning.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71593

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-