

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cloxacillin Vital Pharma Nordic, 2 g, injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää kloksasilliinatriumia määrän, joka vastaa 2 g kloksasilliinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
2 grammaa valmistetta sisältää 96,6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kiteinen kuiva-aine.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH-arvo on 5,0–7,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kloksasilliini on tarkoitettu käytettäväksi penisilliinaasia tuottavien stafylokokkien aiheuttamien infektioiden hoitoon.

Kloksasilliini on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille (ks. kohta 5.1).

- ihon ja pehmytkudoksen infektiot
- endokardiitti
- osteomyeliitti
- sepsis.

Viralliset ohjeet antibioottien asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Lihakseen: 0,5–1 g neljä kertaa vuorokaudessa. Liuos annetaan injektiona syväälle lihakseen. Lihakseen annettavien injektioiden käyttöä ei suositella vaikeiden infektioiden hoitoon.

Injektio laskimoon: 1–2 g kolmesta neljään kertaa vuorokaudessa. Liuos tulee antaa tasaisella nopeudella (vähintään 3–4 min/g) mahdollisuuksien mukaan suureen laskimoon.

Toistoinfuusiot laskimoon (lyhyt infuusio)

2 g 4(–6) kertaa vuorokaudessa. Liuos tulee antaa infuusiona tasaisella nopeudella 20(–30) minuutin kuluessa.

Jatkuva laskimoinfuusio

Tavallinen annos on 6 g vuorokaudessa. Vakavissa infektioissa annosta voidaan suurentaa 12 g:aan vuorokaudessa.

Lapset

Lihakseen: 50 mg/kg vuorokaudessa jaettuna 4 annokseen.

Laskimoon: 100 mg/kg vuorokaudessa (tai enemmän) jaettuna 4–6 annokseen.

Endokardiitti

1 g 6 kertaa vuorokaudessa tai 2 g 4 kertaa vuorokaudessa. Kloksasilliinihoitoon tulee yhdistää aminoglykosidi ensimmäisen hoitoviikon ajaksi. Vakavissa tapauksissa annosta voidaan suurentaa 12 g:aan vuorokaudessa annettuna joko 2 g:n annoksena kuusi kertaa vuorokaudessa tai jatkuvana infuusiona 12 g vuorokaudessa.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Kloksasilliinin eliminaatio vähenee munuaisten vaikean vajaatoiminnan yhteydessä. On suositeltavaa muuttaa annosta potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta. Hyvin suuria annoksia pitää välttää, elleivät ne ole kliinisesti välttämättömiä. Potilasta pitää seurata myrkytysoireiden varalta (ks. kohdat 4.4. ja 4.9).

Parenteraalinen hoito on aiheellista tapauksissa, joissa potilas ei pysty ottamaan lääkettä suun kautta, sekä pitkälle edenneissä tapauksissa, joissa on saavutettava nopeasti suuri lääkeainepitoisuus seerumissa. Kloksasilliinin vähäisen toksisuuden vuoksi hyvin suuria annoksia voidaan käyttää tarvittaessa ilman, että haittavaikutusten riski suurenee.

Kun hoidetaan osteomyeliittia ja muita sairauksia, joissa riittävän suurta antibioottipitoisuutta infektiolueella on vaikea saavuttaa, hoitoa tulee tarpeen mukaan jatkaa useiden kuukausien tai vuosien ajan. Tällöin laskimoon annettavan alkuvaiheen hoidon jälkeen tulee antaa suun kautta otettavaa isoksatsolyylipenisilliiniä.

Antotapa

Laskimoon, lihakseen.

Laskimoon annettaessa tulee suosia suuria suoniam.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille penisillineille ja kefalosporiineille (tyypin 1 reaktio).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annosta pitää muuttaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Ennen kloksasilliinihoidon aloittamista on tutkittava tarkoin, onko potilas saanut aiemmin yliherkkyysreaktioita penisillineille, kefalosporiineille tai muille allergeeneille.

Harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä anafylaktinen reaktio 20–40 minuutin kuluessa.

Anafylaktisen reaktion yhteydessä: Adrenaliinia. Riittävä nesteytys laskimoon.

Kortikosteroidihoito laskimoon (esim. hydrokortisonia). Tarvittaessa antihistamiinia (esim. prometatsiinia).

Varovaisuutta on noudatettava, kun potilaalla on samanaikaisesti akuutti munuaisvaurio ja heikentynyt maksan toiminta, joihin liittyy hypoalbuminemiaa. Koska suuri osa kloksasilliinista sitoutuu proteiineihin, hypoalbuminemia voi johtaa sitoutumattomien lääkeainefraktioiden korkeisiin pitoisuuksiin seerumissa. Se voi johtaa kloksasilliinin yliannostukseen, johon liittyy toksisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.9). Jos akuutin munuaisvaurion epäillään olevan kloksasilliinin haittatapahtuma, hoito tulee keskeyttää välittömästi.

Penisilliinit voivat aiheuttaa enkefalopatiaa, johon voi liittyä sekavuutta, turtuneisuutta, kouristuskohtauksia tai tahattomia liikkeitä, kun lääkettä annetaan suurina annoksina potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai veri-aivoesteen häiriöitä. Näissä tapauksissa annosta täytyy pienentää (ks. kohta 4.2).

Kloksasilliinin pitkäkestoinen käyttö voi joskus aiheuttaa resistenttien bakteerien tai sienten poikkeavaa kasvua. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti superinfektion merkkien varalta.

Antibioottihoitoon liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikilla bakteerilääkkeillä, myös kloksasilliinilla, ja vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Sen vuoksi on tärkeää huomioida näiden diagnoosien mahdollisuus potilailla, joilla ilmenee ripulia bakteerilääkkeen annon jälkeen. Kloksasilliinihoidon keskeytystä ja *Clostridium difficileen* tehoavan hoidon antoa on harkittava. Peristaltiikkaa heikentäviä lääkevalmisteita ei pidä antaa.

Cloxacillin Vital Pharma Nordic sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 96,6 mg natriumia per 2 g:n annos, joka vastaa 5:tä % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämän lääkevalmisteen enimmäisvuorokausiannos vastaa 29:tä % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Cloxacillin Vital Pharma Nordic on luokiteltu runsasnatriumiseksi. Tämä pitää ottaa huomioon erityisesti niiden potilaiden kohdalla, jotka on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Probenesidi

Probenesidi estää penisilliinin tubulaarista erittymistä. Sen vuoksi probenesidin samanaikainen anto estää penisilliinin tubulaarista erittymistä.

Metotreksaatti

Metotreksaatin samanaikainen käyttö voi heikentää metotreksaatin eliminaatiota ja lisätä näin metotreksaatin tehoa/toksisuutta. Potilaita tulee tarkkailla huolellisesti metotreksaatin yliannostuksen oireiden varalta.

Dikumaroli

Laskimoon annettu kloksasilliinihoito saattaa voimistaa tai heikentää dikumarolin antikoagulanttista vaikutusta. Yhdistelmän käyttö saattaa vaatia annoksen muuttamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pitkäaikainen kliininen kokemus viittaa siihen, että raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riski on vähäinen. Kloksasilliinia voidaan antaa raskaana oleville naisille, jos se on tarpeen.

Imetys

Kloksasilliini erittyy ihmisen rintamaitoon. Hoitoannoksilla vaikutukset imetettävään lapseen katsotaan vähäisiksi. Mahdollista vaikutusta lapsen suoliston ja suun mikrobiflooraan ei kuitenkaan voida sulkea pois. Pienet määrät vaikuttavaa ainetta rintamaidossa saattavat lisätä herkistymisriskiä.

Hedelmällisyys

Kloksasilliinin käytöstä ihmisillä on saatavilla vain rajallisesti tietoa. Eläinkokeet eivät ole riittäviä, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä lisääntymistoksisuudesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Cloxacillin Vital Pharma Nordic -valmisteella ei todennäköisesti ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisyyssuokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Yleisyyssuokka Elinluokka	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinaisen ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinaisen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos		Eosinofilia	Agranulosytoosi, leukopenia	Anemia, trombosytopenia
Infektiot			Superinfektiot (seurannaisinfektiot)	Hiivan liikakasvu suuontelossa ja naisten sukuelimissä
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot	Quincken edeema ¹
Hermosto				Enkefalopatia ²
Ruoansulatuselimiistö	Ripuli		Pseudomembranoottinen koliitti	Pahoinvointi, oksentelu
Maksa ja sappi			Kolestaattinen maksavaurio ³	
Iho ja ihonalainen kudos	Eksanteema	Nokkosihottuma		DRESS-oireyhtymä ⁴
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisvaurio, kreatiniiniarvojen suureneminen seerumissa	Interstitiaalinfriitti ⁵
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus			Paikallinen kipu lihakseen annettavan injektion jälkeen ⁶
Verisuonisto	Tromboflebiitti (laskimoon annettujen injektien jälkeen)			

1. Yliherkkyyssuokioita on esiintynyt yleisimmin, kun potilaalle on annettu suuri annos, erityisesti parenteraalisesti, kun potilas on allerginen useille eri allergeeneille ja kun potilaalla on ollut aiemmin astmaa, heinänuhaa tai nokkosihottumaa. Jos mitä tahansa edellä olevista allergisista reaktioista ilmenee, hoito on keskeytettävä välittömästi (ks. kohta 4.4).
2. Nämä oireet ilmenevät pääasiassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saavat suuria lääkeannoksia.
3. Nämä oireet häviävät, kun valmisteen anto lopetetaan.

4. Nokkosihottuman välitön puhkeaminen viittaa allergiseen reaktioon kloksasilliinille, ja hoito tulee lopettaa. Ihottumaa voi ilmetä 48 tunnin – 2–4 viikon kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen viivästyneenä allergisena reaktiona.
5. Näiden allergisten reaktioiden oireita ovat useimmiten ihottuma, kuume, eosinofilia, hematuria ja proteinuria. Niitä ilmenee useimmiten potilailla, jotka saavat suuria annoksia lääkettä ja/tai joilla on munuaisten vajaatoiminta. Ne häviävät lääkkeen lopettamisen jälkeen.
6. Ne häviävät lääkkeen lopettamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Penisilliinit voivat aiheuttaa enkefalopatiaa, johon voi liittyä sekavuutta, turtuneisuutta, kohtauksia tai tahattomia liikkeitä, kun lääkettä annetaan suurina annoksina potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai veri-aivoesteen häiriöitä.

Oireet

Myrkytysreaktio; huonovointisuus, oksentelu, ripuli, elektrolyyttipitoisuuksien muutokset, kooma, lihasten nykiminen, myoklonia, lihaskouristukset, kooma, hemolyyttinen reaktio, munuaisten vajaatoiminta, asidoosi.

Hoito

Oireenmukainen hoito. Vaikeissa tapauksissa hemoperfuusio tai hemodialyysi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetalaktamaasiresistentit penisilliinit, ATC-koodi: J01CF02.

Vaikutusmekanismi

Cloxacillin Vital Pharma Nordic kuuluu isoksatsolyylipenisilliinien ryhmään, joka on happostabiili ja tehoaa beetalaktamaasia tuottaviin stafylokokkeihin. Kloksasilliini estää bakteerien soluseinän synteesiä. Vaikutus on bakterisidinen.

Antibakteerispektri

Yleisesti herkät lajit

Staphylococcus aureus; myös beetalaktamaasia tuottavat lajit, streptokokit ja pneumokokit.

Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit

Luontaisesti resistentit lajit

Metisilliiniresistentit stafylokokit, enterokokit, gramnegatiiviset bakteerit ja *Clostridium difficile*.

Metisilliiniresistenssin vuoksi resistenssi on koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla yleistä (noin 40 %). Streptokokit ja pneumokokit ovat herkempiä bentsyylipenisilliinille ja fenoksimetyylipenisilliinille kuin kloksasilliinille.

Resistenssimekanismit

Resistenssi isoksatsolyylipenisilliinejä vastaan (ns. metisilliiniresistenssi) johtuu muutoksesta bakteerin tuottamassa proteiinissa, johon penisilliini sitoutuu. Ristiresistenssiä esiintyy beetalaktaamiryhmässä (penisilliinit ja kefalosporiinit). Metisilliiniresistenttien stafylokokkien herkkyys kaikille beetalaktaamiantibiooteille on yleensä vähäinen.

Resistenssin kehittyminen

Pohjoismaissa *Staphylococcus aureus* -bakteerin metisilliiniresistenssi on melko vähäistä, mutta suuressa osassa Eurooppaa se on yleisempää. Hankinnaisen resistenssin prevalenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti tiettyjen bakteerisukujen kohdalla. Sen vuoksi paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita tulisi konsultoida tarvittaessa, jos lääkeaineen hyödyllisyys on ainakin joissakin infektioityypeissä kyseenalainen paikallisen resistenssiprevalenssin perusteella.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Yhden lihakseen annetun 500 mg:n kloksasilliiniannoksen jälkeen huippupitoisuus 15 µg/ml seerumissa saavutetaan 30 minuutissa. Kun 750 mg kloksasilliinia annettiin terveille tutkittaville laskimoon kolmen tunnin kuluessa (250 mg tunnissa), lääkeaineen keskimääräinen pitoisuus plasmassa oli noin 15 µg/ml. Kahden tunnin kuluttua kloksasilliinin pitoisuus plasmassa oli 0,6 µg/ml. Sitoutuminen proteiineihin: 94 %

Jakautuminen

Nivelnesteessä, virtsassa ja sapessa saavutetaan hyviä pitoisuuksia. Terapeuttinen pitoisuus seerumissa: Hoitotaso on noin 1 µg/ml (2,1 µmol/l) ja säilyy noin 4 tunnin ajan.

Biotransformaatio

Kloksasilliini metaboloituu osittain mikrobiologisesti aktiivisiksi ja inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

30–50 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan 6 tunnin aikana. 10 % erittyy aktiivisena metaboliittina virtsaan. Puoliintumisaika seerumissa on noin 30 min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Turvallisuuden kannalta oleellisia prekliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Kloksasilliinia sisältävä injektioneste (liuosta varten) säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 12 tunnin ajan alle 25 °C:ssa ja infuusioneste (liuosta varten) 12 tunnin ajan alle 25 °C:ssa tai 48 tunnin ajan 2–8 °C:ssa (jääkaapissa).

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen käyttökuntoon saattamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

20 ml:n injektiopullo kirkasta Euroopan farmakopean mukaista tyyppin III lasia, jossa on bromobutyyl- tai klooributyylikumitulppa ja alumiinikorkki.

Pakkauskoot

1 x 2 g injektiopullo

10 x 2 g injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuoksen valmistus

Liuoksen käyttökuntoon saattamisessa tulee noudattaa aseptista tekniikkaa.

Kuiva-aine on suositeltavaa liuottaa injektionesteisiin käytettävään veteen tai 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteeseen annettavasta määrästä riippuen.

Ohjeet injektio-/infuusionesteen (liuos) käyttökuntoon saattamiseen

Injektio lihakseen

2 g liuotetaan 8 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

Injektio laskimoon

2 g liuotetaan 20 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lyhyt infuusio laskimoon

2 g liuotetaan 8 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä ja sekoitetaan sopivaan infuusionesteeseen siten, että kokonaistilavuus on enintään 100 ml.

Liuos valmistetaan Minibag-muovipakkauksissa siirtolaitetta käyttäen tai 100 ml:n pulloissa siirtokanyylia käyttäen.

Jatkuva infuusio laskimoon

2 g liuotetaan 8 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä ja sekoitetaan sopivaan infuusionesteeseen siten, että kokonaistilavuus on enintään 50–500 ml. Pitoisuutta 40 mg/ml ei pidä ylittää.

Käyttökuntoon saatetun lioksen pitää olla kirkasta. Älä käytä liosta, jos siinä näkyy hiukkasia. Vedä ruiskuun vain yksi annos. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Kloksasilliini on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- injektionesteisiin käytettävä vesi
- 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- 5-prosenttinen glukoosi-injektioneste, liuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vital Pharma Nordic ApS
Frederiksgade 11, st.th.
1265 København
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42603

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cloxacillin Vital Pharma Nordic 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller kloxacillinnatrium motsvarande 2 g kloxacillin.

Hjälpämne med känd effekt

2 gram av produkten innehåller 96,6 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

Den beredda lösningens pH-värde är 5,0–7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kloxacillin är indicerat för behandling av infektioner orsakade av penicillinasproducerande stafylokocker.

Kloxacillin är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 5.1):

- hud- och mjukdelsinfektioner
- endokardit
- osteomyelit
- septikemi

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer angående lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Intramuskulärt: 0,5–1 g 4 gånger/dygn. Lösningen ska administreras som djup intramuskulär injektion. Intramuskulär injektion rekommenderas inte vid svåra infektioner.

Intravenös injektion: 1–2 g 3–4 gånger/dygn. Lösningen ska ges jämnt, minst 3–4 minuter per gram, om möjligt i en stor ven.

Intravenös intermittent infusion (korttidsinfusion)

2 g 4(–6) gånger/dygn. Lösningen ska ges jämnt som en infusion under 20(–30) minuter.

Kontinuerlig intravenös infusion

Normaldosen är 6 g/dygn. Vid allvarliga infektioner kan dosen ökas till 12 g/dygn.

Barn

Intramuskulärt: 50 mg/kg/dygn fördelat på 4 doser.

Intravenöst: 100 mg/kg/dygn (eller mer) fördelat på 4–6 doser.

Endokardit

1 g 6 gånger dagligen eller 2 g 4 gånger dagligen. Kloxacillin ska ges i kombination med en aminoglykosid under behandlingens första vecka. I allvarliga fall kan dosen ökas till 12 g/dygn, givet som 2 g 6 gånger dagligen, alternativt 12 g/dygn som kontinuerlig infusion.

Kraftigt nedsatt njurfunktion

Elimineringen av kloxacillin är reducerad vid kraftigt nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas till patienter med kraftigt reducerad njurfunktion. Mycket höga doser ska undvikas såvida det inte är kliniskt nödvändigt, och symtom på toxicitet ska monitoreras (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Parenteral behandling är indicerad i de fall där patienten inte kan ta läkemedlet oralt, samt i avancerade fall där det finns behov av att få höga serumkoncentrationer snabbt. Vid behov kan en mycket hög dos av kloxacillin administreras utan ökad risk för biverkningar på grund av den låga toxiciteten hos kloxacillin.

Vid osteomyelit och andra sjukdomar där det är svårt att uppnå tillräcklig antibiotikakoncentration i det infekterade området bör behandlingen pågå i månader eller år efter behov. Detta innebär att initial intravenös behandling ska följas av oral administrering av peroral isoxazolylicillin.

Administreringssätt

Intravenös samt intramuskulär användning.

Vid intravenös administrering ska läkemedlet helst ges i stora vener.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.4 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra penicilliner och mot cefalosporiner (typ 1-reaktion).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid allvarligt nedsatt njurfunktion ska dosen justeras (se avsnitt 4.2).

Innan kloxacillin administreras ska patienten noggrant utfrågas om tidigare överkänslighet mot penicilliner, cefalosporiner eller andra allergener.

I sällsynta fall kan en anafylaktisk reaktion uppkomma inom 20–40 minuter.

Vid anafylaktisk reaktion: Adrenalin (epinefrin). Tillräcklig intravenös vätsketerapi.

Intravenösa kortikosteroider (t.ex. hydrokortison). Antihistaminer (t.ex. prometazin) vid behov.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med samtidig akut njurskada och nedsatt leverfunktion som orsakar hypoalbuminemi. Eftersom kloxacillin är starkt proteinbundet kan hypoalbuminemi resultera i en hög andel obundet läkemedel i serum. Detta kan leda till överexponering för kloxacillin med risk för toxiska reaktioner (se avsnitt 4.9). Om akut njurskada misstänks ha inträffat som en biverkning av kloxacillin ska behandlingen omedelbart avbrytas.

När höga doser penicilliner ges till patienter med svår njurinsufficiens eller defekter i blod-hjärnbarriären kan det orsaka encefalopati, vilket kan åtföljas av förvirring, medvetandesänkning, kramper eller onormala rörelser. Om sådana symtom uppkommer ska doserna minskas (se avsnitt 4.2).

Långvarig användning av kloxacillin kan ibland orsaka onormal tillväxt av resistent bakterier eller jästceller. Patienten ska följas noggrant avseende tecken på superinfektion.

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibakteriella medel, inklusive kloxacillin, och kan variera i svårighetsgrad från lindrig till livshotande. Därför är det viktigt att beakta denna diagnos hos patienter med diarré efter administrering av antibakteriella medel. Överväg att sätta ut behandlingen med kloxacillin och att ge specifik behandling för *Clostridium difficile*. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Viktig information om natriumhalten i Cloxacillin Vital Pharma Nordic

Detta läkemedel innehåller 96,6 mg natrium per dos på 2 g, motsvarande 5 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium. Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 29 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av natrium för en vuxen. Cloxacillin Vital Pharma Nordic anses ha en hög natriumhalt. Detta bör särskilt beaktas för patienter som står på saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Probenecid

Probenecid hämmar den tubulära sekretionen av penicilliner. Samtidig administrering av probenecid hämmar således den tubulära sekretionen av penicillin.

Metotrexat

Samtidig användning av metotrexat kan ge ökad effekt/toxicitet av metotrexat på grund av minskad eliminering. Patienten ska följas noggrant avseende symptom på överdosering av metotrexat.

Dikumarol

Den antikoagulerande effekten av dikumarol kan förstärkas eller minskas genom intravenös administrering av kloxacillin. Kombinationen kan kräva dosjustering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet tyder på att det är liten risk för oönskade effekter på graviditet eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Kloxacillin kan vid behov ges till gravida kvinnor.

Amning

Kloxacillin utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser anses effekterna på det ammande barnet vara låga, även om viss påverkan på tarm- och munfloran inte kan uteslutas. Små mängder aktiv substans i bröstmjölk kan öka risken för sensibilisering.

Fertilitet

Endast begränsade data om användningen av kloxacillin hos människa finns tillgängliga. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att Cloxacillin Vital Pharma Nordic kan påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande konvention har använts för att klassificera biverkningar: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem / Frekvens	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Agranulocytos, leukopeni	Anemi, trombocytopeni
Infektioner och infestationer			Superinfektioner eller (sekundära) bakterieinfektioner	Överväxt av jäst i munhålan och de kvinnliga könsorganen
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner	Angioödem ¹
Centrala och perifera nervsystemet				Encefalopati ²
Magtarmkanalen	Diarré		Pseudomembranös kolit	Illamående, kräkningar
Lever och gallvägar			Kolestatisk leverskada ³	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Urtikaria		DRESS ⁴
Njurar och urinvägar			Njurskada, förhöjt serumkreatinin	Interstitiell nefrit ⁵
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sjukdomskänsla			Lokal smärta efter intramuskulär injektion ⁶
Blodkärl	Tromboflebit (efter intravenös injektion)			

¹ Överkänslighetsreaktioner förekommer oftast hos patienter som får en hög dos, särskilt parenteralt, hos patienter som är allergiska mot många allergener och hos patienter med anamnes på astma, hösnuva eller urtikaria. Om någon av ovanstående allergiska reaktioner inträffar ska behandlingen avbrytas omedelbart (se avsnitt 4.4).

² Dessa symtom uppkommer huvudsakligen hos patienter med njursvikt som får höga doser av läkemedlet.

³ Dessa symtom försvinner när läkemedlet sätts ut.

⁴ Omedelbar debut av urtikaria tyder på allergisk reaktion mot kloxacillin. Behandlingen ska då avbrytas. Hudutslag kan förekomma 48 timmar till 2–4 veckor efter behandlingsstart som en fördröjd allergisk reaktion.

⁵ Symtomen på dessa sjukdomar är oftast utslag, feber, eosinofili, hematuri och proteinuri. De förekommer oftast hos patienter som får höga doser av läkemedlet och/eller som redan har nedsatt njurfunktion. De försvinner när läkemedlet sätts ut.

⁶ Dessa försvinner när läkemedlet sätts ut.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

När höga doser penicilliner ges till patienter med svår njurinsufficiens eller defekter i blod-hjärnbarriären kan det orsaka encefalopati, vilket kan åtföljas av förvirring, medvetandesänkning, kramper eller onormala rörelser.

Symtom

Toxisk reaktion; sjukdomskänsla, kräkningar, diarré, förändrad elektrolytkoncentration, koma, muskelfascikulation, myoklonus, kramper, koma, hemolytisk reaktion, njurinsufficiens, acidosis.

Behandling

Symtomatisk behandling. I svåra fall hemoperfusion eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Betalaktamasresistenta penicilliner, ATC-kod: J01CF02

Verkningsmekanism

Cloxacillin Vital Pharma Nordic tillhör gruppen isoxazolympenicilliner som kombinerar aktivitet mot betalaktamasproducerande stafylokocker med syrastabilitet. Kloxacillin hämmar syntesen av bakteriernas cellvägg. Effekten är baktericid.

Antibakteriellt spektrum

Ofta mottagliga arter

Staphylococcus aureus inklusive betalaktamasproducerande arter av streptokocker och pneumokocker.

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Koagulasnegativa stafylokocker.

Naturligt resistenta arter

Meticillinresistenta stafylokocker, enterokocker, gramnegativa bakterier och *Clostridium difficile*.

Resistens är vanligt (ca 40 %) hos koagulasnegativa stafylokocker på grund av meticillinresistens. Streptokocker och pneumokocker är mer mottagliga för bensylpenicillin och fenoximetylpenicillin än för kloxacillin.

Resistensmekanismer

Resistens mot isoxazolympenicilliner (så kallad meticillinresistens) beror på att bakterierna producerar ett förändrat penicillinbindande protein. Korsresistens förekommer i betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner). Meticillinresistenta stafylokocker har i allmänhet låg mottaglighet för alla betalaktamantibiotika.

Utveckling av resistens

I Skandinavien är meticillinresistensen hos *Staphylococcus aureus* ganska låg, men vanligare i stora delar av Europa. Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för ett urval arter. Det är därför önskvärt med lokal information om resistens, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Sakkunnig rådgivning ska sökas efter behov när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner är tvivelaktig.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en intramuskulär engångsadministrering av 500 mg kloxacillin uppnås en maximal serumkoncentration på 15 µg/ml inom 30 minuter. Efter en intravenös infusion av 750 mg kloxacillin som gavs under tre timmar (250 mg/timme) till friska forskningspersoner var den genomsnittliga plasmanivån av läkemedlet cirka 15 µg/ml. Efter två timmar var plasmakoncentrationen av kloxacillin 0,6 µg/ml.

Proteinbindning: 94 %

Distribution

Ger en god koncentration i synovialvätska, urin och galla.

Terapeutisk serumkoncentration: En terapeutisk nivå på cirka 1 µg/ml (2,1 µmol/l) bibehålls i cirka fyra timmar.

Metabolism

Kloxacillin metaboliseras delvis till mikrobiologiskt aktiva och inaktiva metaboliter.

Eliminering

Inom sex timmar utsöndras 30–50 % av den orala dosen i urinen. 10 % utsöndras som aktiv metabolit i urinen.

Halveringstiden i serum är cirka 30 minuter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska data med relevans för säkerhet finns tillgängliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3år.

Beredd lösning

Den fysiokemiska stabiliteten för kloxacillinlösningar för injektion bibehålls i 12 timmar vid en temperatur under 25 °C och för infusionsvätska i 12 timmar vid en temperatur under 25 °C, eller i 48 timmar vid 2–8 °C (i kylskåp).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden användarens ansvar och ska vanligen inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaskor av färglöst, klart glas av typ III enligt Europafarmakopén, med propp av brombutyl- eller klorbutylgummi och aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar

1 x 2 g injektionsflaska

10 x 2 g injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösning

Aseptisk teknik ska användas vid beredning av lösningen.

Beroende på vilken mängd som ska administreras rekommenderas att vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning används för att lösa upp pulvret.

Anvisningar för beredning av injektions-/infusionsvätska, lösning

Intramuskulär injektion

Lös upp 2 g i 8 ml vatten för injektionsvätskor.

Intravenös injektion

Lös upp 2 g i 20 ml vatten för injektionsvätskor.

Intravenös korttidsinfusion

Lös upp 2 g (som finns i injektionsflaskan) i 8 ml vatten för injektionsvätskor och blanda sedan med lämplig infusionsvätska, lösning, upp till 100 ml.

Lösningen ska beredas i minibag-behållare i plast med hjälp av en överföringsadapter eller i en 100 ml flaska med hjälp av en överföringskanyl.

Intravenös långtidsinfusion

Lös upp 2 g (som finns i injektionsflaskan) i 8 ml vatten för injektionsvätskor och blanda sedan med lämplig infusionsvätska, lösning till en totalvolym på 50–500 ml. Det rekommenderas inte att överskrida koncentrationen 40 mg/ml.

Efter beredning ska lösningen vara klar. Använd inte lösningen om det finns synliga partiklar i lösningen. Dra endast upp en dos. Oanvänd lösning ska kasseras.

Kloxacillin är kompatibelt med följande infusionslösningar:

- vatten för injektionsvätskor
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- glukos 5 % injektionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vital Pharma Nordic ApS
Frederiksgade 11, st.th.
1265 København
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42603

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.10.2023