

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cloxacillin Navamedic 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Cloxacillin Navamedic 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g: Yksi injektio-pullo sisältää kloksasilliinatriumia määrän, joka vastaa 1 g:aa kloksasilliinia.

2 g: Yksi injektio-pullo sisältää kloksasilliinatriumia määrän, joka vastaa 2 g:aa kloksasilliinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 g: 50 mg natriumia (2,17 mmol).

2 g: 100 mg natriumia (4,35 mmol).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Lääkevalmiste on valkoinen tai melkein valkoinen kiteinen jauhe.

pH = 5,0–7,0

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cloxacillin Navamedic on tarkoitettu aikuisille ja lapsille käytettäväksi seuraavien penisillinaasia tuottavien stafylokokkien aiheuttamien infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1):

- iho- ja pehmytkudosinfektiot
- endokardiitti
- osteomyeliitti
- sepsis.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Lihakseen: 0,5–1 g 4 kertaa vuorokaudessa.

Injektio laskimoon: 1–2 g 3–4 kertaa vuorokaudessa. Liuos tulee antaa hitaasti, 1 g 3–4 minuutin kuluessa, ja, mikäli mahdollista, suureen laskimoon.

Toistoinfuusiot laskimoon (lyhyt infuusio): 2 g 4(–6) kertaa vuorokaudessa.

Liuos tulee antaa infuusiona tasaisella nopeudella 20(–30) minuutin aikana.

Jatkuva laskimoinfuusio: Tavallinen annos on 6 g vuorokaudessa. Vakavammissa infektioissa, esim. stafylokokin aiheuttamassa endokardiitissa, annosta voidaan suurentaa 12 g:aan vuorokaudessa. Infuusiopumppua on käytettävä, jos se on mahdollista.

Pediatriset potilaat

Lihakseen: 50 mg/kg vuorokaudessa jaettuna 4 yhtä suureen annokseen.

Laskimoon (esim. sepsiksen yhteydessä): 100 mg/kg vuorokaudessa (tai tarvittaessa enemmän) jaettuna 4–6 yhtä suureen annokseen.

Endokardiitti

1 g 6 kertaa vuorokaudessa. Kloksasilliinihoitoon on yhdistettävä aminoglykosidi ensimmäisen hoitoviikon ajaksi. Vaikeissa tapauksissa annosta voidaan suurentaa 12 g:aan vuorokaudessa annettuna joko 2 g 6 kertaa vuorokaudessa tai jatkuvana infuusiona 12 g vuorokaudessa.

Munuaisten vaikea vajaatoiminta

Kloksasilliinin eliminaatio vähenee munuaisten vaikean vajaatoiminnan yhteydessä. Valmisteen vähäisen toksisuuden vuoksi annosta ei yleensä tarvitse muuttaa. Potilasta on kuitenkin seurattava myrkytysoireiden varalta ja annosta on muutettava, jos merkkejä toksisuudesta ilmenee (ks. kohta 4.4 ja 4.9).

Parenteraalinen hoito on aiheellista, jos potilas ei pysty ottamaan lääkettä suun kautta, sekä pitkälle edenneissä tapauksissa, joissa on saavutettava nopeasti suuri lääkeainepitoisuus seerumissa.

Kloksasilliinin vähäisen toksisuuden vuoksi voidaan tarvittaessa käyttää hyvin suuria annoksia ilman merkittävien haittavaikutusten riskiä.

Hoidettaessa osteomyeliittia ja muita tiloja, joissa riittävän suurta antibioottipitoisuutta infektiolueella on vaikea saavuttaa, hoitoa tulee tarpeen mukaan jatkaa useiden kuukausien tai vuosien ajan.

Tällöin laskimoon annettavan alkuvaiheen hoidon jälkeen on jatkettava suun kautta annettavalla isoksatsolyylipenisilliinillä.

Antotapa

Kloksasilliini annetaan lihakseen tai laskimoon.

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

Ristiallergiaa penisillineille ja kefalosporiineille voi ilmetä.

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös kloksasilliinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu antibioottien aiheuttamaa koliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. On siis tärkeää ottaa tämä mahdollisuus huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli bakteerilääkkeiden annon jälkeen. Kloksasilliinihoidon lopettamista ja spesifistä hoitoa *Clostridium difficile* -bakteeria vastaan on harkittava. Peristaltikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa käyttää.

Suurten annosten parenteraalinen anto potilaille, joilla on merkittävästi heikentynyt munuaisten toiminta tai veri-aivoesteen häiriöitä, saattaa aiheuttaa kouristuksina ilmeneviä neurologisia komplikaatioita. Jos tällaisia oireita ilmenee, annosta on pienennettävä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg natriumia 1 g:n annoksessa ja 100 mg natriumia 2 g:n annoksessa, mikä vastaa 2,5 %:a ja 5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista. Suurin päiväannos vastaa 30 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Cloxacillin Navamedic -valmisteen katsotaan sisältävän runsaasti natriumia. Tämä on otettava huomioon erityisesti niiden henkilöiden kohdalla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metotreksaatti:

Metotreksaatin samanaikainen käyttö voi heikentää metotreksaatin eliminaatiota ja lisätä näin metotreksaatin tehoa/toksisuutta.

Dikumarolia sisältävät lääkevalmisteet:

Samanaikainen kloksasilliinihoito saattaa heikentää varfariinin/dikumarolin tehoa. Yhdistelmän käyttö saattaa vaatia annoksen muuttamista.

Varfariini:

Lääkkeiden sekundaarisia vaikutuksia seuraava komitea on saanut useita ilmoituksia tapauksista, joissa varfariinin vaikutus on heikentynyt samanaikaisessa käytössä suun kautta otetun kloksasilliinin kanssa. Mekanismi on epäselvä.

Probenesidi:

Probenesidi estää kloksasilliinin erittymistä munuaisten kautta, minkä vuoksi plasmapitoisuudet saadaan pidettyä korkeampina pidemmän aikaa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaiseen käyttöön ei tiedetä liittyvän riskejä.

Imetys

Kloksasilliini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta hoitoannoksia käytettäessä imeväiseen kohdistuvan vaikutuksen riskiä pidetään epätodennäköisenä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Cloxacillin Navamedic -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Esiintymistiheys Elinjärjestelmä- luokka	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot			Pseudomembra- noottinen koliitti	Hiivan liikakasvu suuontelossa ja naisten sukuelimissä
Veri ja imukudos		Eosinofilia	Agranulo- sytoosi, leukopenia, trombosytopenia	Anemia

Esiintymistiheys	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Elinjärjestelmäluokka	(≥ 1/100, < 1/10)	(≥ 1/1 000, < 1/100)	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot	Quincken edeema tai angioedeema
Verisuonisto	Tromboflebiitti (laskimoon annetun injektion jälkeen)			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, ripuli			
Maksa ja sappi			Kolestaattinen maksavaurio	
Iho ja ihonalainen kudosis	Eksanteema	Urtikaria		DRESS-oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisvaurio, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen	Interstitiaalinefriitti

Lihakseen annettavan injektion yhteydessä saattaa esiintyä kipua pistoskohdassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Toksisuus: Suuret annokset ovat yleensä hyvin siedettyjä. Potilailla, joilla on esimerkiksi munuaistoiminnan häiriötä ja veri-aivoesteen häiriötä, suurten annosten parenteraalinen anto on kuitenkin aiheuttanut myrkytysoireita. Akuutit reaktiot johtuvat lähinnä allergisista reaktioista.

Oireet: Myrkytysreaktiot; pahoinvointi, oksentelu, ripuli, elektrolyyttihäiriöt, tajunnan tason heikentyminen, lihasten nykiminen, myoklonia, kouristukset, kooma, hemolyytiset reaktiot, munuaisten vajaatoiminta, asidoosi.

Poikkeustapauksissa voi esiintyä anafylaktisia reaktioita 20–40 minuutin kuluessa annosta.

Hoito: Oireenmukainen hoito. Vaikeissa tapauksissa hemoperfuusio tai hemodialyysi.

Anafylaktisen reaktion yhteydessä: 0,1–0,5 mg adrenaliinia hitaasti laskimoon. 200 mg hydrokortisonia laskimoon, tarvittaessa 25 mg prometatsiinia laskimoon. Nesteytys. Happotasapainon korjaus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetalaktamaasiresistentit penisilliinit, ATC-koodi: J01CF02

Vaikutusmekanismi

Cloxacillin Navamedic (kloksasilliini) kuuluu isoksatsolyylipenisilliinien ryhmään, joka on happostabiili ja tehoaa beetalaktamaasia tuottaviin stafylokokkeihin. Kloksasilliini estää bakteerien soluseinämän synteesiä ja vaikuttaa bakterisidisesti.

Antibakteerispektri

Yleisesti herkät lajit	<i>Staphylococcus aureus</i> , myös beetalaktamaasia tuottavat lajit Streptokokit Pneumokokit
Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma	Koagulaasinegatiiviset stafylokokit
Luontaisesti resistentit lajit	Metisilliiniresistentit stafylokokit Enterokokit Gramnegatiiviset bakteerit <i>Clostridium difficile</i>

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

Resistenssimekanismit

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

Resistenssin kehittyminen

Skandinaviassa resistenssi isoksatsolyylipenisilliinejä vastaan on *Staphylococcus aureus* -bakteerilla harvinaista mutta koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla yleistä. Metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA) on yleinen joissakin osissa Eurooppaa.

Penisilliinille resistentit pneumokokit ovat resistenttejä kloksasilliinille. Nämä kannat ovat harvinaisia Skandinaviassa mutta yleisiä joissakin osissa Eurooppaa.

Resistenssitilanne vaihtelee maantieteellisesti, ja paikallisia resistenssiolosuhteita koskevaa tietoa on syytä hankkia paikallisista mikrobiologian laboratorioista.

5.2 Farmakokineetiikka

Biologinen puoliintumisaika seerumissa on noin 30 minuuttia ja sitoutuminen proteiineihin noin 94 %. Kloksasilliini erittyy pääasiassa munuaisteitse glomerulussuodatuksen ja munuaistiehyiden kautta tapahtuvan erityksen kautta. 30–50 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan 6 tunnin aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Turvallisuuden kannalta merkityksellisiä prekliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnetta.

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmis / laimennettu liuos:

Käyttövalmiin liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 12 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa ja 96 tunnin ajan 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamis-/käyttökuntoonsaattamis-/laimennusmenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saattamisen jälkeiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun / laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

20 ml:n injektio-pullo väriltöntä lasia, pullossa 20 mm:n bromobutylikumitulppa.

1 g: Yksi pakkaus sisältää 10 injektio-pulloa, joissa on 1 g kuiva-ainetta.

2 g: Yksi pakkaus sisältää 10 injektio-pulloa, joissa on 2 g kuiva-ainetta.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisessa tai infuusioliuoksen käyttöönvalmistuksessa tulee noudattaa aseptista tekniikkaa.

1 g klossasilliiniä sisältää 2,18 mmol Na⁺ vastaten n. 15 ml:aa 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.

Liuoksen osmolaalisuus riippuu käytetyn klossasilliinin määrästä ja käytetystä laimennusaineesta. Annettavan klossasilliinin määrästä riippuen laimennusaineena käytetään injektioneesteisiin käytettävää vettä tai natriumkloridiliuosta (ks. taulukko alla).

<i>Liustyyppe</i>	<i>Valmisteluohjeet</i>
Liuos lihaksensisäiseen injektioon	1 g liuotetaan 4 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, 2 g liuotetaan 8 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.
Liuos laskimonsisäiseen injektioon	1 g liuotetaan 20 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, 2 g liuotetaan 40 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.
Liuos toistoinfuusioon	2 g liuotetaan 100 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä. Valmis liuos yhdistetään asianmukaisesti monihaarakanyyliin. Liuos annetaan tasaisella nopeudella 20–30 minuutin aikana. Mini-Set: Liuos valmistetaan Minibag-muovipakkauksissa siirtolaitetta käyttäen.
Liuos jatkuvaan infuusioon	2 g liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Valmis liuos sekoitetaan sopivaan infuusionesteeseen: 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, Ringer-asetatti, 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosi-injektioneste, natriumia ja kaliumia sisältävä glukoosiliuos. Infuusion kokonaistilavuus on enintään 500 ml.

Käyttövalmiin liuksen on oltava kirkasta. Älä käytä liuosta, jos siinä on näkyviä hiukkasia. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norja
Sähköposti: infono@navamedic.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41657
41658

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.04.2023
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.05.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.09.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cloxacillin Navamedic 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Cloxacillin Navamedic 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g: En injektionsflaska innehåller kloxacillinnatrium motsvarande 1 g kloxacillin.
2 g: En injektionsflaska innehåller kloxacillinnatrium motsvarande 2 g kloxacillin.

Hjälpämne med känd effekt

1 g: 50 mg natrium (2,17 mmol).

2 g: 100 mg natrium (4,35 mmol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Läkemedlet är ett vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

pH = 5,0–7,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cloxacillin Navamedic är avsett för vuxna och barn vid behandling av följande infektioner orsakade av penicillinasproducerande stafylokocker (se avsnitt 5.1):

- hud- och mjukdelsinfektioner
- endokardit
- osteomyelit
- sepsis.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för korrekt bruk av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Intramuskulärt: 0,5–1 g 4 gånger/dygn.

Intravenös injektion: 1–2 g 3–4 gånger/dygn. Lösningen bör ges långsamt, 1 g under 3–4 minuter, helst i en stor ven.

Intermittent intravenös infusion (infusion under kort tid): 2 g 4(–6) gånger/dygn.

Lösningen bör ges jämnt som en infusion under 20(–30) minuter.

Kontinuerlig intravenös infusion: Normaldosen är 6 g/dygn. Vid svårare infektioner, t.ex. stafylokockendokardit, kan dosen ökas upp till 12 g/dygn. Infusionspump bör om möjligt användas.

Pediatrisk population

Intramuskulärt: 50 mg/kg/dygn uppdelat på 4 lika stora doser.

Intravenöst (t.ex. vid sepsis): 100 mg/kg/dygn (eller mer vid behov) uppdelat på 4–6 lika stora doser.

Endokardit

1 g 6 gånger/dygn. Kloxacillin bör ges i kombination med en aminoglykosid under första behandlingsveckan. Vid svåra fall kan dosen ökas till 12 g/dygn, givet som 2 g 6 gånger/dygn eller alternativt 12 g/dygn som kontinuerlig infusion.

Svårt nedsatt njurfunktion

Utsöndringen av kloxacillin minskar vid svårt nedsatt njurfunktion. På grund av låg toxicitet behövs vanligtvis ingen dosjustering. Symtom på toxicitet bör dock monitoreras och dosen bör justeras, om några tecken på toxicitet observeras (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Parenteral behandling är indikerad, när patienten inte kan ta läkemedlet oralt och i svåra fall, där det föreligger behov att snabbt få en hög serumkoncentration. På grund av den låga toxiciteten av kloxacillin kan mycket höga doser ges, om så önskas, utan risk för betydande biverkningar. Vid osteomyelit och andra tillstånd, där det är svårt att få tillräckliga antibiotikakoncentrationer i det infekterade området, bör behandlingen pågå i månader eller under år, allt efter behov. Detta indikerar att initial intravenös behandling ska åtföljas av oral administrering av isoxazolypenicillin.

Administreringssätt

Kloxacillin administreras intramuskulärt eller intravenöst.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Korsallergi mot penicilliner och cefalosporiner kan förekomma.

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel inkluderande kloxacillin. De kan variera i allvarlighetsgrad från lätta till livshotande. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter med diarré efter antibiotikabehandling. Kloxacillinbehandlingen kan behöva sättas ut och specifik behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken skall inte ges.

Parenteral administrering av höga doser till patienter med betydligt nedsatt njurfunktion eller en defekt blod-hjärnbarriär kan orsaka neurologiska komplikationer i form av kramper. Vid sådana symtom ska dosen reduceras.

Detta läkemedel innehåller 50 mg natrium per 1 g dos och 100 mg natrium per 2 g dos, motsvarande 2,5 % respektive 5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium. Den högsta dagliga dosen motsvarar 30 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Cloxacillin Navamedic anses innehålla en hög halt av natrium. Detta är särskilt viktigt att beakta för personer som ordinerats natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metotrexat:

Samtidig användning av metotrexat kan ge ökad effekt/toxicitet av metotrexat på grund av reducerad elimination.

Dikumarol-läkemedel:

Warfarins/dikumarols effekt kan reduceras med samtidig kloxacillinbehandling. Kombinationen kan kräva dosjustering.

Warfarin:

Kommittéen för sekundära effekter av läkemedel har fått flera rapporter om fall där effekten av warfarin har minskat vid samtidig oral behandling med kloxacillin. Mekanismen är oklar.

Probenecid:

Probenecid hämmar den renala utsöndringen av kloxacillin, och därför kan högre plasmakoncentrationer bibehållas under en längre tidsperiod.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

Kloxacillin passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på spädbarnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cloxacillin Navamedic har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvenser definieras enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvens	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Organsystemklass				
Infektioner och infestationer			Pseudo-membranös kolit	Överväxt av jästsvampar i munhålan och för kvinnor i genitalområdet
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni	Anemi
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner	Quinckes ödem eller angioödem

Frekvens	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Organsystem-klass				
Blodkärl	Tromboflebiter (efter i.v. injektion)			
Magtarmkanalen	Illamående, diarré			
Lever och gallvägar			Kolestatisk leverskada	
Hud och subkutan vävnad	Exantem	Urtikaria		DRESS-syndrom
Njurar och urinvägar			Njurskada med stegring av serumkreatinin	Interstitiell nefrit

Smärta kan förekomma vid injektionsområdet efter intramuskulär injektion.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet: Stora doser tolereras vanligen väl. Vid t.ex. nedsatt njurfunktion och defekt blod-hjärnbarriär har dock parenteral tillförsel i höga doser givit toxiska symtom. Akuta reaktioner beror främst på hypersensibilisering.

Symtom: Toxiska reaktioner; illamående, kräkningar, diarré, elektrolytrubbningar, medvetandesänkning, muskelfascikulationer, myoklonier, kramper, koma, hemolytiska reaktioner, njurinsufficiens, acidosis.

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

Behandling: Symtomatisk behandling. I svåra fall hemoperfusion eller hemodialys.

Vid anafylaktisk reaktion: Epinefrin (adrenalin) 0,1–0,5 mg långsamt intravenöst. Hydrokortison 200 mg intravenöst, eventuellt prometazin 25 mg intravenöst. Vätska. Acidosis-korrektion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Betalaktamasresistenta penicilliner, ATC-kod: J01CF02

Verkningsmekanism

Cloxacillin Navamedic (kloxacillin) tillhör en grupp isoxazolympenicilliner som är aktiva mot betalaktamasproducerande syrastabila stafylokocker. Cloxacillin inhiberar syntesen av bakteriernas cellväggar. Effekten är baktericid.

Antibakteriellt spektrum

Allmänt känsliga arter	<i>Staphylococcus aureus</i> , inklusive betalaktamasproducerande stammar <i>Streptococci</i> <i>Pneumococci</i>
Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem	Koagulasnegativa stafylokocker
Naturligt resistenta arter	Meticillinresistenta stafylokocker <i>Enterococci</i> Gramnegativa bakterier <i>Clostridium difficile</i>

Resistens är vanligt (ca 40 %) hos koagulasnegativa stafylokocker på grund av meticillinresistens. Streptokocker och pneumokocker är mera mottagliga för benzympenicillin och V-penicillin än för kloxacillin.

Resistensmekanism

Resistens mot isoxazolympenicilliner (meticillinresistens) orsakas av att bakterien producerar ett förändrat penicillinbindande protein. Korsresistens inträffar med betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner). Meticillinresistenta stafylokocker har generellt låg känslighet mot alla betalaktamantibiotika.

Resistensutveckling

I Skandinavien är resistens mot isoxazolympenicilliner sällsynt hos *Staphylococcus aureus* men vanligt hos koagulasnegativa stafylokocker. Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) är vanligt i vissa delar av Europa.

Penicillinresistenta pneumokocker är resistenta mot kloxacillin. Dessa stammar är ovanliga i Skandinavien men vanliga i vissa delar av Europa.

Resistenssituationen varierar geografiskt, och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas från lokala mikrobiologiska laboratorier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den biologiska halveringstiden i serum är cirka 30 minuter och bindningsgraden till serumproteiner cirka 94 %. Kloxacillin elimineras huvudsakligen genom njurarna via tubulär sekretion och glomerulär filtration. På 6 timmar har 30–50 % av den orala dosen utsöndrats i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska data av relevans avseende säkerhet finns tillgängliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Inte kända.

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Färdigberedd/utspädd lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats under 12 timmar vid 25 °C och under 96 timmar vid 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte öppnings-/berednings-/spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart, är förvaringstider och -förhållanden efter beredning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska av ofärgat glas med 20 mm gummipropp av bromobutyl.

1 g: Varje förpackning innehåller 10 injektionsflaskor med 1 g pulver.

2 g: Varje förpackning innehåller 10 injektionsflaskor med 2 g pulver.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av pulvret eller lösningen för infusion måste utföras under aseptiska förhållanden.

1 g kloxacillin innehåller 2,18 mmol Na⁺, vilket motsvarar ca 15 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-injektionsvätska.

Den osmolalitet som lösningen får beror på mängden kloxacillin som används samt vätskan som används vid spädningen. Beroende på mängden kloxacillin som ska administreras bör vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning användas vid spädningen (se nedanstående tabell).

<i>Typ av lösning</i>	<i>Beredningsanvisning</i>
Lösning för intramuskulär injektion	1 g löses i 4 ml vatten för injektionsvätskor, 2 g löses i 8 ml vatten för injektionsvätskor.
Lösning för intravenös injektion	1 g löses i 20 ml vatten för injektionsvätskor, 2 g löses i 40 ml vatten för injektionsvätskor.

Lösning för intermittent infusion	2 g löses i 100 ml vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-injektionsvätska. Den erhållna lösningen ansluts lämpligen till en flervägs Kran. Lösningen infunderas i jämn takt under 20–30 minuter. Mini-Set: Lösningen bereds i Minibag-plastbehållare med hjälp av en överföringsadapter.
Lösning för kontinuerlig infusion	2 g löses i 10 ml vatten för injektionsvätskor. Den erhållna lösningen blandas med lämplig infusionslösning, 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-injektionsvätska, Ringer-acetat, 50 mg/ml (5 %) glukos-injektionsvätska, glukoslösning med natrium och kalium, till en maximal total infusionsvolym på 500 ml.

Den färdigberedda lösningen ska vara klar. Använd inte lösningen om den innehåller synliga partiklar. Oanvänd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge
E-post: infono@navamedic.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41657
41658

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.04.2023
Datum för den senaste förnyelsen: 23.05.2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.09.2024