

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cloxacillin Stragen 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Cloxacillin Stragen 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektiopullo sisältää 1,09 g kloksasilliinatriumia vastaten 1 g kloksasilliinia.
1 injektiopullo sisältää 2,18 g kloksasilliinatriumia vastaten 2 g kloksasilliinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 g: 52,9 mg natriumia

2 g: 105,8 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkoinen tai luonnonvalkoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cloxacillin Stragen on tarkoitettu käytettäväksi seuraavien penisillinaasia tuottavien stafylokokkien aiheuttamien infektioiden hoitoon: iho- ja pehmytkudosinfektiot, endokardiitti, osteomyeliitti ja sepsis.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

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

Injektio laskimoon: 1–2 g 3–4 kertaa vuorokaudessa. Liuos tulee antaa tasaisella nopeudella (vähintään 3–4 min/g) 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. Vakavissa infektioiden 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 6 kertaa vuorokaudessa tai jatkuvana infuusiona 12 g vuorokaudessa.

Munuaisten vaikea vajaatoiminta:

Kloksasilliinin eliminaatio vähenee munuaisten vaikean vajaatoiminnan yhteydessä. Annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Hyvin suuria annoksia pitää välttää, elleivät ne ole kliinisesti välttämättömiä. Potilasta pitää seurata myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.4 ja 4.9).

Parenteraalinen hoito on aiheellista, jos potilas ei pysty ottamaan isoksatsolyylipenisilliiniä suun kautta, sekä pitkälle edenneissä tapauksissa, joissa on saavutettava nopeasti suuri lääkeainepitoisuus seerumissa. Vähäisen toksisuuden vuoksi voidaan tarvittaessa käyttää hyvin suuria annoksia ilman, että haittavaikutusten riski suurenee. Hoidettaessa osteomyeliittia ja muita tiloja, joissa riittävän suurta antibioottipitoisuutta infektioalueella on vaikea saavuttaa, hoitoa tulee tarpeen mukaan jatkaa useiden kuukausien tai vuosien ajan. Tällöin laskimoon annettava alkuvaiheen hoito on korvattava suun kautta otettavalla isoksatsolyylipenisilliinillä.

Antotapa

Laskimoon, lihakseen.

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).

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on samanaikaisesti akuutti munuaisvaurio (AKI) ja hypoalbuminemia aiheuttava maksan vajaatoiminta. Koska kloksasilliini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hypoalbuminemia voi johtaa korkeisiin sitoutumattomiin lääkefraktioihin seerumissa, mikä voi johtaa yliantistumiseen kloksasilliinille ja toksisten reaktioiden riskiin (ks. kohta 4.9). Jos AKI:n epäillään olleen kloksasilliinin haittatapahtumana, hoito on lopetettava välittömästi.

Ennen kloksasilliinihoidon aloittamista on tutkittava tarkoin, onko potilaalla ollut aiempia yliherkkyysreaktioita penisillineihin tai kefalosporiineihin.

Harvinaisissa tapauksissa saattaa esiintyä anafylaktinen reaktio 20-40 minuutin kuluessa. Anafylaktiset reaktiot voivat vaatia hoitoa adrenaliinilla (epinefriini), riittävää suonensisäistä nestehoitoa, suonensisäisiä kortikosteroideja (esim. hydrokortisonia) ja tarvittaessa antihistamiineja (esim. prometatsiinia).

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. Näissä tapauksissa annosta täytyy pienentää.

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös kloksasilliinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu antibioottien aiheuttamaa koliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievistä 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. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa käyttää.

Cloxacillin Stragen sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 52,9 mg natriumia 1 g:n annoksessa ja 105,8 mg natriumia 2 g:n annoksessa, mikä vastaa 2,6 %:a ja 5,3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Suurin päiväannos vastaa 31,7 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Cloxacillin Stragen on luokiteltu runsasnatriumiseksi. Tämä pitää ottaa huomioon erityisesti niiden kohdalla, jotka on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Probenesidi:

Probenesidin samanaikainen anto estää penisilliinin tubulaarista erittymistä.

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.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Pitkäaikainen kliininen kokemus viittaa siihen, että raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riski on vähäinen.

Imetys:

Lääkevalmiste erittyy vähäisessä määrin ihmisen rintamaitoon. On epätodennäköistä, että se vaikuttaisi imetettävään lapseen. Mahdollista vaikutusta lapsen suoliston ja suun mikrobiflooraan ei kuitenkaan voida sulkea pois. Pienet määrät vaikuttavaa ainetta rintamaidossa saattavat lisätä herkistymisriskiä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Cloxacillin Stragen ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisyysluokituksessa 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).

Esiintymistiheys	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)
Elinjärjestelmä				
Infektiot				Hiivan liikakasvu suuontelossa ja naisten sukuelimissä
Veri ja imukudos		Eosinofilia	Agranulosytoosi, leukopenia	Anemia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot	Quincken edeema

Verisuonisto	Tromboflebiitti (laskimoon annetun injektion jälkeen)			
Hermosto				Enkefalopatia
Ruoansulatuselimistö	Löysät ulosteet		Pseudo-membranoottinen koliitti	Pahoinvointi, oksentelu
Maksa ja sappi			Kolestaattinen maksavaurio	
Iho ja ihonalainen kudosa	Eksanteema	Nokkosihottuma		DRESS-oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaishäiriö, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen	Interstitiaalinen nefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus			Paikallinen kipua lihaksen annettavan injektion jälkeen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen 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.

Vaikutustapa

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

Antibakteerispektri

Yleisesti herkät lajit:

Staphylococcus aureus, myös beetalaktamaasia tuottavat lajit

Streptokokit

Pneumokokit

Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma:

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit

Luontaisesti resistentit lajit:

Metisilliiniresistentit stafylokokit

Enterokokit

Gramnegatiiviset bakteerit

Clostridium difficile

Metisilliiniresistenssin vuoksi resistenssi on koagulaasinegatiivisilla bakteereilla yleistä (noin 40 %).

Streptokokit ja pneumokokit ovat herkempiä bentsyyliipenisilliinille ja fenoksimetyyliipenisilliinille 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 beetalaktaamiantibioteille 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, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita. Asiantuntijoita tulisi konsultoida tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on ainakin joissakin infektiotyypeissä kyseenalainen paikallisen resistenssiprevalenssin perusteella.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Sitoutuminen proteiineihin: 92 %. Nivelnesteessä, virtsassa ja sapessa saavutetaan hyviä pitoisuuksia. Terapeuttinen pitoisuus seerumissa: Hoitotaso on noin 1 mikrog/ml (2,1 mikromol/l) ja säilyy noin 4 tunnin ajan.

Eliminaatio

Puoliintumisaika seerumissa: noin 30 min.

Eritys: 30–50 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan 6 tunnin aikana. 10 % erittyy aktiivisena metaboliittina virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmis liuos:

Käyttövalmiin liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tuntia huoneenlämmössä (25 °C) ja huonevalossa sekä 24 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis liuos tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käytönaikaiset säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

20 ml injektio-pullo kirkasta tyypin III lasia, pullossa tyypin I klorobutyylikumitilppa.

2 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

20 ml:n injektio-pullo kirkasta tyypin I lasia, pullossa tyypin I klorobutyylikumitilppa.

50 ml:n injektio-pullo kirkasta tyypin I lasia, pullossa tyypin I klorobutyylikumitilppa.

Pakkauskoot:

20 ml:n injektio-pullo kirkasta lasia, jossa klorobutyylikumitilppa. Pakkauskoko: 10 injektio-pulloa x 1 g

20 ml:n injektio-pullo kirkasta lasia, jossa klorobutyylikumitilppa. Pakkauskoko: 10 injektio-pulloa x 2 g

50 ml:n injektio-pullo kirkasta lasia, jossa klorobutyylikumitilppa. Pakkauskoko: 10 injektio-pulloa x 2 g

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Liuoksen valmistus

Käyttöönvalmistuksessa tulee noudattaa aseptista tekniikkaa.

Jauhe on suositeltavaa liuottaa injektioneisteisiin käytettävään veteen tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneesteeseen annettavasta määrästä riippuen.

Injektio-/infuusionesteen (liuos) valmistusohjeet:

10432/10431

Alla olevassa taulukossa esitetään valmisteeseen injektio-/infuusionesteen valmistamiseksi lisättävän liuotinnesteen määrät.

Vahvuus/injektiopullo	Antotapa			
	Lyhyt laskimoinfuusio	Pitkä laskimoinfuusio	Injektio laskimoon	Injektio lihakseen
1 g/20 ml	–	–	20 ml	4 ml
2 g/20 ml	100 ml ¹⁾	10 ml ²⁾	40 ml	–
2 g/50 ml	100 ml ¹⁾	10 ml ²⁾	40 ml	–

¹⁾ Liuos valmistetaan Minibag-muovipakkauksissa siirtolaitetta käyttäen tai 100 ml:n pulloissa siirtokanyyliä käyttäen.

²⁾ 2 g liuotetaan 10 millilitraan injektioneisteisiin käytettävää vettä ja sekoitetaan sopivaan infuusionesteeseen.

Käyttövalmiin liuksen tulee olla kirkasta. Älä käytä liusta, jos siinä näkyy hiukkasia. Vedä ruiskuun vain yksi annos. Käyttämätön liuos tulee hävittää.

Kloksasilliini on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- injektioneisteisiin käytettävä vesi
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneeste, liuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Tanska
Puh: +45 48 10 88 10
Sähköposti: info@stragen.dk

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 g: 36927
2 g: 36928

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller 1,09 g kloxacillinnatrium motsvarande 1 g kloxacillin.
1 injektionsflaska innehåller 2,18 g kloxacillinnatrium motsvarande 2 g kloxacillin.

Hjälpämne med känd effekt:

1 g: 52,9 mg natrium
2 g: 105,8 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cloxacillin Stragen används vid behandling av infektioner orsakade av pencillinproducerande stafylokocker: Hud- och mjukdelsinfektioner, endokardit, osteomyelit och sepsis.

Hänsyn skall 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. Lösningen bör ges som en djup intramuskulär injektion. Intramuskulär injektion rekommenderas inte vid allvarliga infektioner.

Intravenös injektion: 1–2 g 3–4 gånger/dygn. Lösningen bör ges jämnt åtminstone under 3–4 minuter per gram, 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 svåra infektioner kan dosen ökas till 12 g/dygn.

Barn:

Intramuskulärt: 50 mg/kg/dygn uppdelat 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 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 dagligen eller alternativt 12 g/dygn som kontinuerlig infusion.

Allvarligt nedsatt njurfunktion:

Utsöndringen av kloxacillin minskar vid allvarligt nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. Mycket höga doser ska undvikas om det inte är kliniskt nödvändigt och symtom på toxicitet bör monitoreras (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Parenteral behandling är indikerad när patienten inte själv kan ta en isoxazolympenicillintablett eller i svåra fall där det föreligger behov att snabbt få en hög serumkoncentration. På grund av låg toxicitet kan mycket höga doser ges, om så önskas, utan att risken för biverkningar ökar.

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 måste ersättas med oral isoxazolympenicillin.

Administreringssätt

Intravenös användning, intramuskulär användning.

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

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion bör dosen justeras (se avsnitt 4.2).

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.

Innan behandling med kloxacillin påbörjas bör patienten utfrågas med avseende på tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner och cefalosporiner.

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.

Penicilliner kan orsaka encefalopati som kan åtföljas av konfusion, medvetandesänkning, anfall och onormala rörelser, om höga doser ges till patienter med allvarlig njurinsufficiens eller en defekt blodjärnbarriär. I dessa fall bör dosen reduceras.

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.

Cloxacillin Stragen innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 52,9 mg natrium per 1 g dos och 105,8 mg natrium per 2 g dos, motsvarande 2,6 % och 5,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för

vuxna). Den högsta dagliga dosen motsvarar 31,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Cloxacillin Stragen 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

Probenecid:

Samtidig behandling med probenecid hämmar den tubulära sekretionen av penicillin.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Data från ett stort antal graviditeter tyder inte på skadliga effekter på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa.

Amning:

Läkemedlet utsöndras i låg grad i modersmjölken. Inverkan på barn som ammas är inte trolig men påverkan på barnets tarmflora och munflora kan inte uteslutas. Små mängder av den aktiva substansen i modersmjölken kan öka risken för sensibilisering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är inte troligt att Cloxacillin Stragen kan påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande konvention har tillämpats vid indelning i frekvensklasser: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

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

Blodkärl	Tromboflebit (efter i.v. injektion)			
Centrala och perifera nervsystemet				Encefalopati
Magtarmkanalen	Lös avföring		Pseudomem- branös kolit	Illamående, kräkningar
Lever och gallvägar			Koleostatisk leverskada	
Hud och subkutan vävnad	Exantem	Urtikaria		DRESS- syndrom
Njurar och urinvägar			Njurskada, stegring av serumkreatinin	Interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstället	Sjukdomskänsla			Lokal smärta efter i.m 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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Penicilliner kan orsaka encefalopati som kan åtföljas av konfusion, medvetandesänkning, anfall och onormala rörelser, om höga doser ges till patienter med allvarlig njurinsufficiens eller en defekt blodhjärnbarriär.

Symtom: Toxiska reaktioner, sjukdomskänsla, kräkningar, diarré, elektrolytrubbningar, koma, muskelfascikulationer, myoklonier, kramper, hemolytiska reaktioner, njurinsufficiens och acidosis.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Betalaktamasresistenta penicilliner, ATC-kod: J01CF02

Verkningsmekanism

Cloxacillin Stragen tillhör en grupp isoxazolylpenicilliner som är aktiva mot betalaktamasproducerande syrastabila stafylokocker. Cloxacillin inhiberar syntesen av bakteriernas cellväggar. Effekten är baktericid.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga arter:

Staphylococcus aureus inklusive betalaktamasproducerande stammar

10432/10431

Streptococci och *pneumococci*

Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem:
Koagulasnegativa stafylokocker

Resistenta arter:

Meticillinresistenta stafylokocker

Enterococci

Gramnegativa bakterier

Clostridium difficile

Resistens är vanligt (ca 40 %) hos koagulasnegativa stafylokocker på grund av meticillinresistens.

Streptokocker och pneumokocker är mera mottagliga för benzylopenicillin och V penicillin än för kloxacillin.

Resistensmekanism

Resistens mot isoxazolylicin (så kallad 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 förekomst av meticillinresistens hos *Staphylococcus aureus* ganska liten men det är vanligare i större delen av Europa. Prevalensen av förvärvad resistens mot speciella stammar kan variera geografiskt och över tiden, det är därför önskvärt med lokal information om resistens. Detta är speciellt viktigt vid behandling av svåra infektioner. Om nödvändigt skall expert hjälp sökas, om den lokala resistensförekomsten är sådan att läkemedlets användbarhet kan ifrågasättas åtminstone vid några typer av infektioner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Proteinbindningsgrad 92 %. Ger bra koncentrationer i synovialvätska, urin och galla.

Terapeutiska serumkoncentrationer: Terapeutisk nivå på ca 1 mikrog/ml (2,1 mikromol/l) bibehålles under ca 4 timmar.

Elimination

Halveringstid: I serum ca 30 minuter. Utsöndring: På 6 timmar har 30–50 % av den orala dosen utsöndrats i urinen varav 10 % som aktiv metabolit.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Färdigberedd lösning.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 6 timmar i rumstemperatur (25 °C) i rumsbelysning och under 24 timmar vid 2–8 °C i skydd för ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är användningstiden och lagringsförhållandena användarens ansvar. Normalt bör denna tid inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver ingen speciell förvaring.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 g pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning:

20 ml injektionsflaska av klarglas Ph.Eur. typ III med klorbutylgummipropp typ I.

2 g pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska av klarglas Ph. Eur. typ I med klorbutylgummipropp typ I

50 ml injektionsflaska av klarglas Ph. Eur. typ I med klorbutylgummipropp typ I.

Förpackningsstorlekar:

20 ml injektionsflaska av klarglas med klorbutylgummipropp. Förpackningsstorlek

10 injektionsflaskor x 1 g

20 ml injektionsflaska av klarglas med klorbutylgummipropp. Förpackningsstorlek

10 injektionsflaskor x 2 g

50 ml injektionsflaska av klarglas med klorbutylgummipropp. Förpackningsstorlek

10 injektionsflaskor x 2 g

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Beredning av lösning

Aseptisk teknik bör användas för beredning av lösningen.

Beroende av administreringsmängden rekommenderas vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjektionsvätska för upplösning av pulvret.

Instruktioner för beredning av injektions-/infusionslösning:

Mängden lösningsmedel som skall tillsättas vid beredning av injektions-/infusionsvätskan anges i tabellen nedan:

Styrka/flaska	Administreringsätt			
	Infusion under kort tid	Infusion under lång tid	Intravenös injektion	Intramuskulär injektion
1 g/20 ml	–	–	20 ml	4 ml
2 g/20 ml	100 ml ¹	10 ml ²	40 ml	
2 g/50 ml	100 ml ¹	10 ml ²	40 ml	

- 1) Lösningen bereds i ”Minibag” av plast med hjälp av en överföringsadapter eller i en 100 ml flaska med hjälp av en överföringskanyl.

- 2) 2 g löses i 10 ml vatten till injektion och blandas i lämplig infusionslösning

Efter beredning skall lösningen vara klar. Använd inte lösningen om den innehåller synliga partiklar. Drag bara upp en dos. Oanvänd lösning skall kasseras.

Kloxacillin är blandbar med följande infusionslösningar:

- vatten för injektionslösningar
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjektionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Danmark
Tel: +45 48 10 88 10
e-post: info@stragen.dk

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 g: 36927
2 g: 36928

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15.10.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.03.2023