

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää 1,09 g kloksasilliinatriummonohydraattia, joka vastaa 1 g:aa kloksasilliinia.

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää 2,18 g kloksasilliinatriummonohydraattia, joka vastaa 2 g:aa kloksasilliinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: natrium.

Yksi Cloxacillin Macure 1 g -injektio- tai infuusiopullo sisältää 50 mg natriumia.

Yksi Cloxacillin Macure 2 g -injektio- tai infuusiopullo sisältää 100 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusiokuiva-aine, liuosta varten.  
Valkoinen tai lähes valkoinen kiteinen jauhe.

### 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).

- Iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Endokardiitti
- Osteomyeliitti
- Septikemia

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Antibiootteja koskevia paikallisia/kansallisia suosituksia on noudatettava.

##### Annostus

##### Aikuiset

*Injektio lihakseen:* 0,5–1 g 4 kertaa vuorokaudessa. Liuos annetaan injektiona syväälle lihakseen. Lihakseen annettavaa injektio- tai infuusiopullosisältöä 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 mahdollisuuksien mukaan suureen laskimoon.

*Toistoinfuusio laskimoon (lyhyt infuusio):* 2 g 4(–6) kertaa vuorokaudessa. Liuos tulee antaa infuusiona tasaisella nopeudella 20(–30) minuutin aikana.

*Jatkuva infuusio laskimoon:* Tavallinen annos on 6 g vuorokaudessa. Vakavissa infektioissa annos voidaan suurentaa tasolle 12 g vuorokaudessa.

#### Pediatriset potilaat:

*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 annos voidaan suurentaa tasolle 12 g vuorokaudessa siten, että potilaalle annetaan 2 g 6 kertaa vuorokaudessa tai jatkuvana infuusiona annetaan 12 g vuorokaudessa.

#### Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Kloksasilliinin eliminaatio vähenee vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Vähäisen toksisuuden vuoksi annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen. Hyvin suuria annoksia pitää kuitenkin välttää, elleivät ne ole kliinisesti välttämättömiä, ja potilasta pitää seurata myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 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 infektiolueella 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

Kloksasilliini annetaan lihakseen tai laskimoon. Jos suuria annoksia on tarkoitus antaa laskimonsisäisesti, kloksasilliinin antamisesta toistoinfuusioina laskimoon voi olla hyötyä, koska tällöin saavutetaan hyvin suuria pitoisuuksia seerumissa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle, muille penisillineille ja kefalosporiineille (tyypin I reaktiot).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Penisilliinien ja kefalosporiinien välistä ristiallergiaa voi esiintyä.

*Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia / pseudomembranoottista koliittia voi esiintyä. Siksi ripuloivia potilaita on seurattava huolellisesti.

Kouristuksina ilmeneviä neurologisia komplikaatioita voi esiintyä, kun lääkettä annetaan suurina parenteraalisina annoksina potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai veri-aivoesteen häiriöitä. Jos tällaisia oireita esiintyy, annosta on pienennettävä.

Cloxacillin Macure 1 g sisältää 50 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 2,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Cloxacillin Macure 2 g sisältää 100 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkeaineiden käyttö yhdessä kloksasilliinin kanssa voi vaatia annoksen muuttamista: metotreksaatti ja varfariini.

On kuvattu vakava tapaus, jossa potilaalle kehittyi metotreksaatin aiheuttama vaikea toksinen reaktio samanaikaisen furosemiidi- ja V-penisilliinihoidon aikana. Ne ovat orgaanisia happoja, jotka voivat estää metotreksaatin tubulaarista erittymistä. Yhteisvaikutuksia on epäilty myös metotreksaatin ja metslosilliinin samanaikaisen käytön ja metotreksaatin ja amoksisilliinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Useita tapauksia, joissa varfariinin vaikutus heikkeni suun kautta toteutetun samanaikaisen kloksasilliinihoidon aikana, on raportoitu. Mekanismi on epäselvä.

Probenesidi estää kloksasilliinin erittymistä munuaisten kautta, joten plasman lääkeainepitoisuudet voivat pysyä suurempina pidemmän aikaa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Valmisteen käyttöön raskauden aikana ei tiedetä liittyvän riskejä.

##### Imetys

Kloksasilliini erittyy äidinmaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä se ei todennäköisesti vaikuta imetettävään vauvaan.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kloksasilliinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisin haittavaikutus on ihottuma, jota esiintyy noin 4 %:lla parenteraalista hoitoa saaneista potilaista.

Haittavaikutukset luokitellaan 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).

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</i>
<i>Infektiot</i>			Pseudomembranoottinen koliitti
<i>Veri ja imukudos</i>		Eosinofilia	Agranulosytoosi, leukopenia, trombositopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Anafylaktiset reaktiot
<i>Verisuonisto</i>	Tromboflebiitti (laskimoinjektion jälkeen)		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi, oksentelu		
<i>Maksa ja sappi</i>			Kolestaattinen maksavaurio

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</i>
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Ihottuma	Nokkosihottuma	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Munuaisvaurio, seerumin kreatiinipitoisuuden nousu

Lihakseen annetun injektion yhteydessä voi esiintyä paikallista kipua.

Sienten liikakasvua suuontelossa ja vatsassa voi esiintyä.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Toksisuus

Suuret annokset ovat yleensä hyvin siedettyjä. Suurten annosten parenteraalinen anto on kuitenkin aiheuttanut myrkytysoireita esimerkiksi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai veri-aivoesteen häiriöitä. Akuutit reaktiot johtuvat pääasiassa yliherkkyydestä.

### Oireet

Myrkytysoireet: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, elektrolyytitasapainon häiriöt, tajunnan tason lasku, lihasten nykiminen, myoklonia, kouristukset, kooma, hemolyttiset reaktiot, munuaisten vajaatoiminta, asidoosi.

Poikkeustapauksissa 20–40 minuutin kuluessa voi kehittyä anafylaktinen reaktio.

### Hoito

Oireenmukainen hoito. Vaikeissa tapauksissa hemoperfuusio tai hemodialyysi.

Anafylaktisen reaktion tapauksessa: Adrenaliinia 0,1–0,5 mg hitaasti laskimoon. Hydrokortisonia 200 mg laskimoon, mahdollisesti prometatsiinia 25 mg laskimoon. Nesteytys. Asidoosin korjaus.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Kloksasilliini kuuluu isoksatsolyylipenisilliinien ryhmään. Ne ovat happostabiileja ja tehoavat beetalaktamaasia tuottaviin stafylokokkeihin. Kloksasilliini estää bakteerien soluseinämän synteesiä. Sen vaikutus on bakterisidinen.

### Antibakteerinen kirjo

#### Yleisesti herkäät lajit:

*Staphylococcus aureus* ja koagulaasinegatiiviset stafylokokit, mukaan lukien beetalaktamaasia tuottavat lajit  
Streptokokit  
Pneumokokit

#### Luonnostaan resistentit lajit:

Metisilliiniresistentit stafylokokit  
Enterokokit  
Gramnegatiiviset bakteerit  
*Clostridium difficile*

Koagulaasinegatiivisten stafylokokkien ryhmässä resistenssiä esiintyy yleisesti (noin 40 %) metisilliiniresistenssin vuoksi. Streptokokit ja pneumokokit ovat herkempiä bentsyylipenisilliinille ja V-penisilliinille kuin kloksasilliinille.

### Resistenssimekanismit

Resistenssi isoksatsolyylipenisilliinejä vastaan (nk. 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

Skandinavian alueella *Staphylococcus aureus* -bakteerin metisilliiniresistenssi on melko vähäistä, mutta koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla se on yleistä. Metisilliiniresistenttiä *Staphylococcus aureus* -bakteeria (MRSA) esiintyy yleisemmin suuressa osassa Eurooppaa.

Penisilliiniresistentit pneumokokit ovat resistenttejä kloksasilliinille. Nämä kannat ovat melko harvinaisia Skandinavian alueella mutta yleisiä joissakin Euroopan osissa.

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti tiettyjen bakteerilajien kohdalla, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Jakautuminen

Sitoutuminen seerumin proteiineihin on 94 %.

### Eliminaatio

Biologinen puoliintumisaika seerumissa on noin 30 minuuttia.

Kloksasilliinin eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisteitse tubulussekreetion ja glomerulusfiltraation kautta.

Suun kautta otetusta annoksesta 30–50 % erittyy virtsaan 6 tunnin kuluessa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinistä lisätietoa, jolla olisi merkitystä turvallisuusarvioinnin kannalta, ei ole, vaan kaikki tieto on tuotu esille valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Penisilliiniliuoksia ei pidä sekoittaa valmisteisiin, joiden kanssa ei ole tehty yhteensopivuustutkimuksia.

## 6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttökuntoon saatetut ja laimennetut liukset:

Käyttövalmiin liuksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa (jääkaapissa).

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysolosuhteita

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Kirkkaasta lasista valmistetut etiketöidyt injektiopullot, joissa on 20 mm:n kumitulppa ja alumiinikorkki ja jotka on pakattu pahvikoteloihin.

1 g: Rasiassa on 1, 10, 25, 50 tai 100 injektiopulloa.

2 g: Rasiassa on 1, 10 tai 25 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Liuosten valmistelu

1 g klorasilliinia sisältää 2 mmol Na<sup>+</sup>, joka vastaa noin 15 ml:aa isotonista keittosuolaliuosta. Liuoksen osmolaalisuus riippuu käytetyn klorasilliinin määrästä ja laimennukseen käytetystä nesteestä. Annettavan klorasilliinin määrästä riippuen laimennukseen suositellaan käytettäväksi injektionesteisiin käytettävää vettä tai natriumkloridiliuosta (ks. alla).

### *Liuos lihaksensisäiseen injektioon*

1 g: Yksi injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 4 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

2 g: Yksi injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 8 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

### *Liuos laskimonsisäiseen injektioon*

1 g: Yksi injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 5–40 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

2 g: Yksi injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 20–40 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

### *Liuos laskimoinfuusion*

2 g: Yksi injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 10 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä.

Saatava liuos jatkolaimennetaan 50–500 ml:n tilavuuteen injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Macure Healthcare Ltd.  
62 Arclight Building  
Triq l-Gharbiel  
Is-Swieqi, SWQ 3251  
Malta

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

1 g: 41645  
2 g: 41646

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: [DD.MM.YYYY]

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.02.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cloxacillin Macure 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Cloxacillin Macure 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 1,09 g kloxacillinnatriummonohydrat motsvarande 1 g kloxacillin.

En injektionsflaska innehåller 2,18 g kloxacillinnatriummonohydrat motsvarande 2 g kloxacillin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: natrium.

En injektionsflaska med Cloxacillin Macure 1 g innehåller 50 mg natrium.

En injektionsflaska med Cloxacillin Macure 2 g innehåller 100 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

Kloxacillin används för att behandla infektioner orsakade av penicillinasproducerande stafylokocker.

Kloxacillin används för att behandla följande infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 5.1).

- Hud- och mjukdelsinfektioner.
- Endokardit.
- Osteomyelit.
- Sepsis.

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Följ lokala/nationella riktlinjer för antibiotikabruk.

##### Dosering

##### Vuxna

*Intramuskulär injektion:* 0,5-1 g 4 gånger per dygn. Lösningen ska administreras som en djup intramuskulär injektion. Intramuskulär injektion rekommenderas inte vid allvarliga infektioner.

*Intravenös injektion:* 1-2 g, 3-4 gånger per dag. Lösningen ska ges långsamt, 1 g under minst 3-4 minuter, om möjligt i en stor ven.

*Intermittent intravenös infusion (kort infusion):* 2 g 4(-6) gånger per dygn. Lösningen ska ges långsamt som infusion under 20(-30) minuter.



*Kontinuerlig intravenös infusion:* Normaldos är 6 g per dygn.  
Denna dos kan vid svåra infektioner ökas upp till 12 g per dygn.

#### Pediatrik population

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

*Intravenöst:* 100 mg/kg kroppsvikt och 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 behandlingens första vecka. Vid svåra fall kan dosen ökas till 12 g/dygn, fördelad på 2 g 6 gånger dagligen alternativt 12 g/dygn som kontinuerlig infusion.

#### Allvarligt nedsatt njurfunktion

Elimineringen av kloxacillin är minskad vid allvarligt nedsatt njurfunktion. På grund av låg toxicitet behövs vanligtvis ingen dosjustering. Mycket höga doser ska dock ändå undvikas om de inte är kliniskt nödvändiga, och symtom på toxicitet ska övervakas (se avsnitt 4.9).

Parenteral behandling indikeras då patienten inte kan ta isoxazolylpenicilliner via munnen, samt i avancerade fall där höga serumkoncentrationer måste uppnås snabbt. På grund av låg toxicitet kan mycket höga doser vid behov ges utan ökad risk för läkemedelsreaktioner. Vid osteomyelit och andra tillstånd där det är svårt att uppnå tillräckliga antibiotikakoncentrationer i det infekterade området ska behandlingen enligt behov pågå i månader eller år. Detta indikerar att den inledande intravenösa behandlingen ska ersättas med ett peroralt isoxazolylpenicillin.

#### Administreringssätt

Kloxacillin ges intramuskulärt eller intravenöst. När höga doser ska ges intravenöst kan kloxacillin med fördel administreras via intermittent intravenös infusion, vilket åstadkommer mycket höga serumkoncentrationer.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra penicilliner och cefalosporiner (typ I-reaktioner).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner kan förekomma.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridioides difficile* kan förekomma. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Vid administrering av höga parenterala doser till patienter med kraftigt reducerad njurfunktion eller blodhjärnbarriärskada kan neurologiska komplikationer i form av kramper förekomma. Om sådana symptom skulle uppträda bör dosen reduceras.

Cloxacillin Macure 1 g innehåller 50 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Cloxacillin Macure 2 g innehåller 100 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Följande kombinationer med kloxacillin kan kräva dosjustering: metotrexat och warfarin.

Ett allvarligt fall med svår toxisk reaktion på metotrexat har beskrivits där patienten samtidigt behandlades med furosemid och penicillin V vilka är organiska syror som kan hämma den tubulära

sekretionen av metotrexat. En misstänkt interaktion finns också beskriven efter kombinationen metotrexat/mezlocillin samt ett annat fall efter kombinationen metotrexat och amoxicillin.

Flera fall har rapporterats där effekten av warfarin minskade vid samtidig peroral behandling med kloxacillin. Oklar mekanism.

Probenecid hämmar den renala utsöndringen av kloxacillin och högre plasmakoncentrationer kan således upprätthållas under längre tid.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

##### Amning

Kloxacillin utsöndras i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

Vanligast är hudutslag som förekommer hos cirka 4 % av parenteralt behandlade patienter.

Följande konvention används för att klassificera biverkningar: 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).

<i>Organsystem</i>	<i>Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, &lt; 1/10)</i>	<i>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math>, &lt; 1/100)</i>	<i>Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math>, &lt; 1/1\ 000)</i>
<i>Infektioner och infestationer</i>			Pseudomembranös kolit
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		Eosinofili	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>			Anafylaktiska reaktioner
<i>Blodkärl</i>	Tromboflebit (vid intravenös injektion)		
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående, kräkningar		
<i>Lever och gallvägar</i>			Kolestatisk leverpåverkan
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Utslag	Urtikaria	
<i>Njurar och urinvägar</i>			Njurlpåverkan med kreatininstegring

Lokal smärta kan uppträda vid intramuskulär injektion.

Svampöverväxt i munhåla och buk kan förekomma.

### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Toxicitet

Stora doser tolereras vanligen väl. Bl a vid nedsatt njurfunktion och defekt blodlikvorbarriär har dock parenteral tillförsel av höga doser givit toxiska symtom. Akuta reaktioner beror främst på överkänslighet.

### Symtom

Toxiska reaktioner; illamående, kräkningar, diarré, elektrolytrubbningar, medvetandesänkning, muskelfascikulationer, myoklonier, kramper, koma, hemolytiska reaktioner, njursvikt, acidosis. I undantagsfall kan anafylaktisk reaktion inträffa 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. Acidiskorrektion.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: betalaktamasresistenta penicilliner, ATC-kod: J01CF02.

### Verkningsmekanism

Kloxacillin tillhör gruppen isoxazolympenicilliner, som förener aktivitet mot betalaktamasproducerande stafylokocker med syrastabilitet. Kloxacillin hämmar bakteriers cellväggssyntes. Effekten är baktericid.

### Antibakteriellt spektrum

#### Normalt känsliga stammar:

*Staphylococcus aureus* och koagulasnegativa stafylokocker inklusive betalaktamasproducerande stammar

Streptokocker

Pneumokocker

#### Naturligt resistenta stammar:

Meticillinresistenta stafylokocker

Enterokocker

Gramnegativa bakterier

*Clostridioides difficile*

Resistens är vanlig (ca 40 %) hos koagulasnegativa stafylokocker p.g.a. meticillinresistens.

Streptokocker och pneumokocker är mer känsliga för bensylpenicillin och penicillin V än för kloxacillin.

### Resistensmekanism

Resistens mot isoxazolylpenicilliner (s.k. meticillinresistens) orsakas av att bakterien producerar ett förändrat penicillinbindande protein. Korsresistens förekommer inom betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner). Meticillinresistenta stafylokocker har generellt låg känslighet för samtliga betalaktamantibiotika.

### Resistensutveckling

I Skandinavien är resistens mot meticillin sällsynt hos *Staphylococcus aureus* men vanlig hos koagulasnegativa stafylokocker. Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) är vanligare i stora delar av Europa.

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

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda stammar. Information om lokal resistens är önskvärt, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Distribution

Bindningen till serumproteiner uppgår till 94 %.

### Eliminering

Den biologiska halveringstiden i serum är cirka 30 minuter.

Eliminationen av kloxacillin sker huvudsakligen i njurarna via tubulär sekretion och glomerulär filtration.

Inom 6 timmar utsöndras 30-50 % av en peroralt tillförd dos med urinen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktas i produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Inga.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Tillsatser till penicillinlösningar bör inte göras med substanser för vilka kompatibilitetsundersökningar saknas.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Beredda och spädda lösningar:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats vara 12 timmar i 25 °C och 72 timmar i 2-8 °C (i kylskåp).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden, som normalt inte ska överskrida 24 timmar i 2-8 °C såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaskor av ofärgat glas med en 20 mm stor gummipropp och aluminiumkapsyl, märkta och förpackade i kartong.

1 g: Kartonger med 1, 10, 25, 50 och 100 injektionsflaskor.

2 g: Kartonger med 1, 10 och 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

##### Beredning av lösningar

1 g kloxacillin innehåller 2 mmol Na<sup>+</sup>, vilket motsvarar ca 15 ml isoton koksaltlösning.

Den osmolalitet som lösningen får beror på vilken mängd kloxacillin som används samt vilken vätska som används vid spädningen. Beroende på den mängd kloxacillin som ska administreras rekommenderas vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning vid spädningen (se nedanstående tabell).

##### *Lösning för intramuskulär injektion*

1 g: En injektionsflaska löses i 4 ml vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % natriumkloridlösning.

2 g: En injektionsflaska löses i 8 ml vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % natriumkloridlösning.

##### *Lösning för intravenös injektion*

1 g: En injektionsflaska löses i 5 till 40 ml vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % natriumkloridlösning.

2 g: En injektionsflaska löses i 20 till 40 ml vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % natriumkloridlösning.

##### *Lösning för intravenös infusion*

2 g: En injektionsflaska löses i 10 ml vatten för injektionsvätskor.

Den erhållna lösningen späds vidare till en volym på 50 till 500 ml i vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Macure Healthcare Ltd.  
62 Arclight Building  
Triq l-Gharbiel  
Is-Swieqi, SWQ 3251  
Malta

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

1 g: 41645

2 g: 41646

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: [DD.MM.YYYY]

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.02.2024