

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Cloxacillin Navamedic 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Cloxacillin Navamedic 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g: Hvert hetteglass inneholder kloksacillinnatrium tilsvarende 1 g kloksacillin  
2 g: Hvert hetteglass inneholder kloksacillinnatrium tilsvarende 2 g kloksacillin

### Hjelpestoff med kjent effekt

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Pulveret er et hvitt eller nesten hvitt krystallinsk pulver.

pH = 5,0 til 7,0

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Cloxacillin Navamedic er indisert for voksne og barn for behandling av følgende infeksjoner med penicillinasedannende stafylokokker (se avsnitt 5.1):

- Hud- og bløtvevsinfeksjoner,
- Endokarditt,
- Osteomyelitt,
- Sepsis.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle legemidler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Voksne:

Intramuskulært: 0,5-1 g 4 ganger i løpet av 24 timer.

Intravenøs injeksjon: 1 - 2 g 3-4 ganger i løpet av 24 timer. Bør administreres sakte, 1 g injiseres i løpet av minst 3-4 minutter, om mulig i en stor vene.

Intravenøs intermitterende infusjon (rask infusjon): 2 g 4 (-6) ganger i løpet av 24 timer.

Oppløsningen skal infunderes med jevn hastighet over 20 (-30) minutter.

Kontinuerlig intravenøs infusjon: Normal dosering 6 g i løpet av 24 timer. Dersom en mer alvorlig infeksjon oppstår, f.eks. stafylokokk endokarditt, kan dosen økes til 12 g i løpet av 24 timer. Infusjonspumpe bør brukes hvis mulig.

*Pediatrisk populasjon:*

Intramuskulært: 50 mg/kg i løpet av 24 timer fordelt på 4 like doser.

Intravenøst (f.eks. ved sepsis): 100 mg/kg i løpet av 24 timer (eller ved behov) fordelt på 4-6 like doser.

*Endokarditt:*

1 g 6 ganger i løpet av 24 timer. Kloksacillin bør gis i kombinasjon med aminoglykosider i løpet av første behandlingsuke. Ved alvorlige tilfeller kan dosen økes til 12 g i løpet av 24 timer, administrert som 2 g 6 ganger i løpet av 24 timer, alternativt 12 g i løpet av 24 timer som kontinuerlig infusjon.

*Alvorlig nedsatt nyrefunksjon:*

Eliminering av kloksacillin er redusert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. På grunn av lav toksisitet, er dosejustering normalt ikke nødvendig. Likevel, bør symptomer på toksisitet monitoreres og dosen bør justeres dersom tegn på toksisitet blir observert (se pkt. 4.4 og 4.9).

Parenteral behandling er indisert i de tilfeller der pasientene ikke kan ta preparatet peroralt og i avanserte tilfeller hvor det er nødvendig å raskt oppnå høye serumkonsentrasjoner. Det er mulig å administrere veldig høye doser ved behov, uten fare for betydelige bivirkninger, ettersom kloksacillin har lav toksisitet. Ved osteomyelitt og andre sykdomstilstander hvor det er vanskelig å oppnå tilstrekkelig antibiotikakonsentrasjon i infeksjonsområdet, bør behandlingen vare i måneder eller år etter behov. Dette innebærer at initiell intravenøs behandling bør etterfølges av oral administrering av isoxazylo-penicillin.

Administrasjonsmåte

Kloksacillin bør administreres intramuskulært eller intravenøst.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre penicilliner og cefalosporiner (type 1 reaksjon).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Kryssallergi mellom penicilliner og cefalosporiner kan forekomme.

Antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle legemidler, inkludert kloksacillin, og alvorlighetsgraden kan være fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré etter behandling med antibakterielle legemidler. Seponering av kloksacillin og administrering av målrettet behandling mot *Clostridium difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikk bør ikke gis.

Administrering av høyeparenterale doser til pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon eller skadet blod-hjernebarriere kan forårsake nevrologiske komplikasjoner i form av spasmer. Hvis slike symptomer oppstår, må dosen reduseres.

Dette legemidlet inneholder 50 mg natrium per 1 g dose og 100 mg natrium per 2 g dose. Dette tilsvarer henholdsvis 2,5 % og 5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Den maksimale daglige dosen av dette legemidlet tilsvarer 30 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Cloxsacillin Navamedic har et høyt innhold av natrium. Dette bør spesielt tas i betraktning hos pasienter som går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Metotreksat:

Samtidig bruk av metotreksat kan gi økt effekt/toksisitet av metotreksat på grunn av redusert eliminasjon.

#### Dikumarol:

Effekten av warfarin/dikumarol kan reduseres ved samtidig behandling med kloksacillin. Kombinasjonen kan kreve dosejustering.

#### Warfarin:

Bivirkningskomiteen har mottatt flere meldinger på tilfeller hvor effekten av warfarin har minsket ved samtidig peroral behandling med kloksacillin. Mekanismen er uklar.

#### Probenecid:

Probenecid forhindrer renal utskillelse av kloksacillin, og derfor kan høyere plasmakonsentrasjoner opprettholdes i en lengre tidsperiode.

### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

#### Graviditet

Ingen kjent risiko knyttet til bruk under graviditet.

#### Amming

Kloksacillin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men ved terapeutiske doser ansees risiko for effekt på barnet å være usannsynlig.

### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cloxacillin Navamedic har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### 4.8 Bivirkninger

Frekvensene av bivirkninger er definert som følger: Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ); Sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1,000$ ); Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Frekvens	Vanlige ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ to $< 1/100$ )	Sjeldne ( $\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$ )	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
<b>Organklasser</b>				
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Pseudomembranøs kolitt	Vekst av sopp i munnhulen og vaginalt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Eosinofili	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktiske reaksjoner	Quincke's ødem eller angioødem
Vaskulære sykdommer	Tromboflembitt (ved intravenøs injeksjon)			
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, diaré			
Sykdommer i lever og galleveier			Kolestatisk effekt på leveren	
Hud- og underhudssykdommer	Eksantem	Elveblest		DRESS syndrom
Sykdommer i nyre og			Nyreskade med	Interstitiell nefritt

Frekvens	Vanlige (≥1/100 to <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 to <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 to <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)
<b>Organklassesystem</b>				
urinveier			forhøyet kreatinin i blodet	

Smerter på injeksjonsstedet kan forekomme etter intramuskulær injeksjon.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema)

## 4.9 Overdosering

*Toksisitet:* Store doser er vanligvis godt tolerert. Parenteral administrasjon av høye doser har imidlertid gitt toksiske symptomer ved for eksempel nedsatt nyrefunksjon eller defekt blod-hjernebarriere. Akutte reaksjoner skyldes primært overfølsomhet.

*Symptomer:* Toksiske reaksjoner; kvalme, oppkast, diaré, elektrolyttforstyrrelser, nedsatt bevissthetsgrad, muskel fascikulasjoner, myoklonier, spasmer, koma, hemolytiske reaksjoner, nyresvikt, acidose.

I sjeldne tilfeller kan en anafylaktisk reaksjon oppstå innen 20–40 minutter.

*Behandling:* Symptomatisk behandling. Hemoperfusjon eller hemodialyse ved kompliserte tilfeller.

*Ved anafylaktisk reaksjon:* Adrenalin 0,1–0,5 mg gis langsomt intravenøst. Hydrokortison 200 mg intravenøst, eventuelt prometazin 25 mg intravenøst. Væske. Korrigering av acidose.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Beta-laktamaseresistente penicilliner, ATC-kode: J01CF02

#### Virkningsmekanisme

Cloxacillin Navamedic(kloksacillin) tilhører en gruppe isoksazolyl penicilliner som kombinerer aktivitet mot betalaktamaseproduserende stafylokokker med syrestabilitet. Kloksacillin hemmer bakterienes celleveggsyntese. Effekten er baktericid.

#### Antibakterielt spektrum

Ofte følsomme stammer	<i>Staphylococcus aureus</i> , inkludert beta-laktamaseproduserende stammer Streptokokker Pneumokokker
Stammer med ervervet resistens kan være problematisk	Koagulase-negative stafylokokker
Iboende resistente stammer	Meticillinresistente stafylokokker

	Enterokokker Gram-negative bakterier <i>Clostridium difficile</i>
--	---

Resistens er vanlig (ca. 40 %) hos koagulase-negative stafylokokker på grunn av meticillinresistens. Streptokokker og pneumokokker er mer følsomme for benzylpenicillin og penicillin V sammenliknet med kloksacillin.

#### Mekanismer for resistens

Resistens mot isoksazolylicillin (meticillinresistens) er forårsaket av at bakterier produserer et endret penicillinbindende protein. Kryssresistens kan forekomme i betalaktamgruppen (penicilliner og cefalosporiner). Meticillinresistente stafylokokker har vanligvis lav følsomhet for alle betalaktamantibiotika.

#### Utvikling av resistens

I Skandinavia er resistens mot isoksazolylicillin sjeldent hos *Staphylococcus aureus* men vanlig hos koagulase-negative stafylokokker. Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) er vanlig i enkelte deler av Europa.

Penicillinresistente pneumokokker er resistente mot kloksacillin. Disse stammene er uvanlige i Skandinavia, men vanlige i enkelte deler av Europa.

Forekomst av resistens varierer geografisk, og lokale mikrobiologiske laboratorier bør konsulteres for informasjon om lokal resistens.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Den biologiske halveringstiden i serum er ca. 30 minutter og bindingen til serum proteiner er ca. 94 %. Elimineringen av kloksacillin skjer hovedsakelig gjennom nyrene via tubulær sekresjon og glomerulær ekskresjon. 30 – 50 % av administrert peroral dose er utskilt i urinen innen 6 timer.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det foreligger ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Ingen.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke kjent.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Rekonstituert/Fortynnet oppløsning:

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist å være 12 timer ved 25 °C og 96 timer ved 2 °C - 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og – betingelser for ferdiglaget oppløsning brukerens ansvar.

#### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering/fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### 6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass av klart glass, med 20 mm bromobutyl gummipropp.

1 g: Hver pakning inneholder 10 hetteglass med 1 g pulver.

2 g: Hver pakning inneholder 10 hetteglass med 2 g pulver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstitusjon av pulveret eller tilberedning av infusjonsvæsken må utføres under aseptiske forhold.

1 g Cloxacillin inneholder 2,18 mmol Na<sup>+</sup>, tilsvarer ca. 15 ml av 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridløsning til injeksjon.

Osmolaliteten av oppløsningen avhenger av mengden kloxacillin brukt og oppløsning brukt som fortynningsmiddel. Avhengig av mengden kloxacillin administrert, anbefales vann til injeksjon eller natriumkloridoppløsning som fortynningsmiddel (se tabell nedenfor).

<i>Type oppløsning</i>	<i>Instruksjoner</i>
Oppløsning til intramuskulær injeksjon	1 g fortynnes i 4 ml vann til injeksjon, 2 g fortynnes i 8 ml vann til injeksjon
Oppløsning til intravenøs injeksjon	1 g fortynnes i 20 ml vann til injeksjon, 2 g fortynnes i 40 ml vann til injeksjon
Oppløsning til intermitterende infusjon	2 g fortynnes i 100 ml vann til injeksjon eller 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid oppløsning til injeksjon  Oppløsningen kobles til passende multiveis-kanal. Løsningen bør infunderes jevnt i løpet av 20 – 30 minutter. Mini-Set: Løsningen bør tilberedes i Minibag plast beholdere via en overføringsadapter.
Oppløsning til kontinuerlig infusjon	2 g fortynnes i 10 ml vann til injeksjon.  Oppløsningen blandes med passende infusjonsløsning: 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridoppløsning til injeksjon, Ringer-acetat, 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning til injeksjon, glukoseoppløsning med natrium og kalium, til et maksimalt infusjonsvolum på 500 ml.

Etter tilberedning skal oppløsningen være klar. Ikke bruk oppløsningen hvis den inneholder synlige partikler.; Ubrukte oppløsninger skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel og avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

1 g: 19-12812  
2 g: 19-12813

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. mars 2020  
Siste fornyelse: 23. mai 2024

**10. OPPDATERINGSDATO**

01.08.2024