

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1,09 g kloxacillinnatrium tilsvarende 1 g kloxacillin.
Hvert hetteglass inneholder 2,18 g kloxacillinnatrium tilsvarende 2 g kloxacillin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

1 g: 52,9 mg natrium

2 g: 105,8 mg natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Hvitt eller nesten hvitt krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cloxacillin Stragen er indisert til behandling av infeksjoner som skyldes penicillinasedannende stafylokokker: hud- og bløtvevsinfeksjoner, endokarditt, osteomyelitt og sepsis.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne:

Intramuskulært: 0,5 -1 g 4 ganger per døgn. Oppløsningen bør administreres som dyp intramuskulær injeksjon. Intramuskulær injeksjon anbefales ikke ved alvorlige infeksjoner.

Intravenøs injeksjon: 1-2 g 3-4 ganger per døgn. Oppløsningen bør gis jevnt, minst 3-4 minutter per gram, om mulig i en stor vene.

Intravenøs intermitterende infusjon (korttidsinfusjon): 2 g 4 (-6) ganger per døgn. Oppløsningen bør gis jevnt som infusjon i løpet av 20 (-30) minutter. Kontinuerlig intravenøs infusjon: Den vanlige dosen er 6 g per døgn. For alvorlige infeksjoner kan dosen økes til 12 g per døgn.

Barn:

Intramuskulært: 50 mg/kg/døgn fordelt på 4 doser. Intravenøst: 100 mg/kg/døgn (eller mer) fordelt på 4-6 doser.

Endokarditt:

1 g 6 ganger daglig eller 2 g 4 ganger daglig. I løpet av den første behandlingsuken bør kloksacillin gis i kombinasjon med et aminoglykosid. Ved alvorlige tilfeller kan dosen økes til 12 g per døgn, gitt som 2 g 6 ganger daglig alternativt 12 g per døgn som kontinuerlig infusjon.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon:

Utskillelsen av kloksacillin er redusert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Svært høye doser bør unngås dersom det ikke er klinisk nødvendig, og symptomer på toksisitet bør monitoreres (se pkt. 4.4 og 4.9).

Parenteral terapi er indisert i de tilfeller hvor pasientene ikke er i stand til å ta et isoksazolympenicillin peroralt, samt i fremskredne tilfeller hvor det er nødvendig raskt å oppnå høye serumkonsentrasjoner. På grunn av lav toksisitet kan man etter behov gi svært høye doser uten økt risiko for bivirkninger. Ved osteomyelitt og andre sykdomstilstander hvor det er vanskelig å oppnå tilstrekkelige antibiotikakonsentrasjoner i infeksjonsområdet, bør behandlingen etter behov vare i måneder eller år. Dette medfører at initiell intravenøs behandling må erstattes med et peroralt isoksazolympenicillin.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk, intramuskulær bruk.

For instruksjoner om 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

Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør doseringen justeres (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med samtidige sykdomstilstander med akutt nyreskade og nedsatt leverfunksjon som medfører hypoalbuminemi. Ettersom kloksacillin er sterkt proteinbundet, kan hypoalbuminemi føre til høye fraksjoner av ubundet legemiddel i serum, noe som kan føre til overeksponering for kloksacillin med risiko for toksiske reaksjoner (se pkt. 4.9). Hvis akutt nyreskade mistenkes å ha oppstått som en bivirkning av kloksacillin, skal behandlingen seponeres umiddelbart.

Før oppstart av behandling med kloksacillin bør det undersøkes nøye vedrørende tidligere overfølsomhetsreaksjoner overfor penicilliner og cefalosporiner.

I sjeldne tilfeller kan det oppstå en anafylaktisk reaksjon innen 20–40 minutter. Anafylaktiske reaksjoner kan kreve behandling med: Adrenalin (epinefrin), tilstrekkelig intravenøs væskebehandling, intravenøse kortikosteroider (f.eks. hydrokortison) og om nødvendig antihistaminer (f.eks. prometazin).

Penicilliner kan forårsake encefalopati som kan være ledsaget av forvirring, sløvhet, anfall eller unormale bevegelser når høye doser blir gitt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller en defekt blod-hjernebarriere. I slike tilfeller bør dosen reduseres.

Antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt har blitt rapportert for nesten alle antibakterielle midler, inkludert kloksacillin. Det kan variere i alvorlighet fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter med diaré etter administrering av antibakterielle midler. Seponering av kloksacillinbehandling og administrering av spesifikk behandling for *Clostridium difficile* bør vurderes. Peristaltikkhemmende legemidler bør ikke gis.

Viktig informasjon om natriuminnholdet i Cloxacillin Stragen:

Dette legemidlet inneholder 52,9 mg og 105,8 mg natrium per 1 g og 2 g dose, tilsvarende henholdsvis 2,6 % og 5,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Maksimal daglig dose av dette legemidlet tilsvarer 31,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Cloxacillin Stragen anses å ha et høyt innhold av natrium. Dette bør spesielt tas hensyn til hos personer som går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Probenecid:

Samtidig administrering av probenecid hemmer den tubulære sekresjonen av penicillin.

Metotreksat:

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

Dikumarolpreparater:

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Klinisk erfaring over lang tid indikerer liten risiko for skadelige effekter på graviditetsforløpet og/eller på fosteret / det nyfødte barnet.

Amming

Legemidlet går i liten grad over i morsmelk hos mennesker. Effekter på barn som ammes er ikke sannsynlig, selv om risikoen for påvirkning av tarm- og munnfloraen hos barnet ikke kan utelukkes. Små mengder av virkestoffet i morsmelken kan gi økt risiko for sensibilisering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke sannsynlig at Cloxacillin Stragen har påvirkning evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende konvensjon er brukt for klassifisering av bivirkninger: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Frekvens		Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000)		Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Organklasser						
Infeksiøse og parasittære sykdommer						Overvekst av sopp i munnhulen og kvinnelig genitaltraktus
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Eosinofili	Agranulocytos e, leukopeni		Anemi, trombocyto- peni

Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktiske reaksjoner		Quinckes ødem
Karsykdommer		Tromboflebitt (etter intravenøs injeksjon)				
Nevrologiske sykdommer						Encefalopati
Gastrointestinale sykdommer		Løs avføring		Pseudomembranøs kolitt		Kvalme Oppkast
Sykdommer i lever og galleveier				Kolestatisk leverskade		
Hud- og underhudssykdommer		Eksantem	Urtikaria			DRESS-syndrom
Sykdommer i nyre og urinveier				Nyreskade, økt serumkreatinin		Interstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Uvelhet (malaise)				Lokal smerte 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Penicilliner kan forårsake encefalopati som kan være ledsaget av forvirring, sløvhhet, anfall eller unormale bevegelser når høye doser blir gitt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller en defekt blod-hjernebarriere.

Symptomer: Toksiske reaksjoner; uvelhet (malaise), oppkast, diaré, forandringer i elektrolyttkonsentrasjon, koma, muskelfascikulasjoner, myokloni, kramper, koma, hemolytisk reaksjon, nyresvikt, acidose.

Behandling: Symptomatisk behandling. I alvorlige tilfeller, hemoperfusjon eller hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betalaktamaseresistente penicilliner, ATC-kode: J01CF02

Virkningsmekanisme

Cloxacillin Stragen tilhører gruppen isoksazolympenicilliner som er aktive mot betalaktamaseproduserende, syrestabile stafylokokker. Kloxacillin hemmer bakterienes celleveggsyntese. Effekten er baktericid.

Antibakterielt spektrum

Vanligvis følsomme stammer:

Staphylococcus aureus inklusive betalaktamaseproduserende stammer

Streptokokker

Pneumokokker

Stammer hvor ervervet resistens kan være et problem:
Koagulase-negative stafylokokker

Arvelig resistente stammer:
Meticillinresistente stafylokokker
Enterokokker
Gram-negative bakterier
Clostridium difficile

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

Resistensmekanisme

Resistens mot isoksazolympenicilliner (såkalt meticillinresistens) er forårsaket av at bakterien produserer endret penicillinbindende protein. Kryssresistens forekommer i betalaktamgruppen (penicilliner og cefalosporiner). Meticillinresistente stafylokokker har vanligvis lav følsomhet for alle betalaktamantibiotika.

Resistensutvikling

I Skandinavia er nivået av meticillinresistens ganske lavt ved *Staphylococcus aureus*, men mer vanlig i de fleste deler av Europa. Forekomst av oppnådd resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte stammer og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig bør det søkes råd fra spesialist når den lokale forekomsten av resistens er slik at nytten av virkestoffet, i det minste for noen typer infeksjoner, er diskutabel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Proteinbinding: 92 %. Gir gode konsentrasjoner i leddvæske, urin og galle.

Terapeutisk serumkonsentrasjon: Terapeutisk nivå på ca. 1 mikrog/ml (2,1 mikromol/l) opprettholdes i ca. 4 timer.

Eliminasjon

Halveringstid: I serum ca. 30 minutter.

Utskillelse: I løpet av 6 timer er 30-50 % av peroral dose utskilt i urinen. 10 % utskilles som aktiv metabolitt i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituert oppløsning:

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er blitt vist i 6 timer ved 25 °C (romtemperatur) ved innendørsbelysning, og i 24 timer ved 2 °C til 8 °C beskyttet mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lengre enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

20 ml hetteglass av klart glass Ph. Eur type III, med klorbutylgummipropp type I.

2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

20 ml hetteglass av klart glass Ph. Eur type I, med klorbutylgummipropp type I.

50 ml hetteglass av klart glass Ph. Eur type I, med klorbutylgummipropp type I.

Pakningsstørrelser:

20 ml hetteglass av klart glass med klorbutylgummipropp. Pakningsstørrelse: 10 hetteglass x 1 g

20 ml hetteglass av klart glass med klorbutylgummipropp. Pakningsstørrelse: 10 hetteglass x 2 g

50 ml hetteglass av klart glass med klorbutylgummipropp. Pakningsstørrelse: 10 hetteglass x 2 g

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av oppløsningen

Aseptisk teknikk bør brukes til rekonstituering av oppløsningen.

Avhengig av mengden som skal gis, anbefales det å bruke vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å løse opp pulveret.

Instruksjon for rekonstituering av injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Mengden oppløsningsvæske for tillaging av en injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er gitt i tabellen nedenfor:

Styrke /hetteglass	Administrasjonsmåte			
	Kortvarig intravenøs infusjon	Langvarig intravenøs infusjon	Intravenøs injeksjon	Intramuskulær injeksjon
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) Oppløsningen tilberedes i Minibag plastbeholder ved hjelp av overføringsadapter, eller i 100 ml flaske ved hjelp av overføringskanyle.

2) 2 g oppløses i 10 ml vann til injeksjonsvæsker og blandes i egnet infusjonsvæske.

Etter rekonstituering bør oppløsningen være klar. Bruk ikke oppløsningen dersom det er synlige partikler i oppløsningen. Trekk opp kun én dose. Ubrukt oppløsning bør destrueres.

Kloksacillin er forlikelig med følgende intravenøse infusjonsvæsker:

- vann til injeksjonsvæsker
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 g: 19-12818

2 g: 19-12819

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. januar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

24.03.2023