

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO`

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cloxacillin Eugia, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Cloxacillin Eugia, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1,092 g kloksacyliny sodowej (jednowodnej), w ilości odpowiadającej 1 g kloksacyliny.

Każda fiolka zawiera 2,184 g kloksacyliny sodowej (jednowodnej), w ilości odpowiadającej 2 g kloksacyliny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 g: 52,77 mg sodu

2 g: 105,55 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cloxacillin Eugia jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci:

Leczniczo:

- W zakażeniach wywołanych przez wrażliwe gronkowce (patrz punkt 5.1):
 - Zakażenia układu oddechowego
 - Zakażenia laryngologiczne
 - Zakażenia nerek
 - Zakażenia układu moczowo-płciowego
 - Zakażenia opon mózgowo-rdzeniowych
 - Zakażenia układu kostno-stawowego
 - Zapalenie wsierdza
- Zakażenia skóry wywołane przez wrażliwe gronkowce i (lub) paciorkowce (patrz punkt 5.1)

W leczeniu profilaktycznym

- W profilaktyce zakażeń pooperacyjnych w neurochirurgii; zakładanie wewnętrznej przetoki płynu mózgowo-rdzeniowego.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne, dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała. Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne terapeutyczne.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Leczniczko

8 do 12 g/dobę, podzielone na 4 do 6 podań na dobę.

Zapobieganie zakażeniom pooperacyjnym w chirurgii:

Profilaktyka antybiotykowa powinna być krótkoterminowa, najczęściej ograniczona do okresu śródoperacyjnego, czasem 24 godzin, ale nigdy dłużej niż 48 godzin.

- 2 g dożylnie podczas indukcji znieczulenia.
- Następnie ponowne wstrzyknięcie 1 g dożylnie co 2 godziny w przypadku przedłużającej się operacji.

Czas trwania leczenia powinien obejmować cały czas trwania zabiegu aż do zamknięcia skóry.

Niewydolność nerek:

- Klirens kreatyniny > 30 mL/min: brak dostosowania dawki;
- Klirens kreatyniny < 30 mL/min: zmniejszenie dawki dobowej o połowę.

Niewydolność wątroby:

W przypadku niewydolności wątroby współistniejącej z niewydolnością nerek, niezależnie od stopnia niewydolności nerek: zmniejszenie dawki dobowej o połowę.

Dzieci i młodzież:

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek:

Leczniczko 100 do 200 mg/kg/dobę podzielone na 4 do 6 podań dobowych, nie przekraczać 12 g/dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących dawkowania u dzieci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby.

Zapalenie wsierdza:

1 g 6 razy na dobę lub 2 g 4 razy na dobę. W pierwszym tygodniu leczenia kloksacylinę należy podawać w skojarzeniu z aminoglikozydem. W ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 12 g/dobę, podając 2 g 6 razy na dobę lub 12 g/dobę w postaci ciągłej infuzji.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Kloksacylina musi być podawana w infuzji dożylnej. Czas trwania infuzji wynosi 60 minut (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne penicyliny i cefalosporyny (reakcja typu 1).

Podanie podspójkowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wystąpienie jakichkolwiek objawów alergicznych wymaga przerwania leczenia i wdrożenia odpowiedniego leczenia.

U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi wyjątkowo obserwowano ciężkie, a czasem zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (anafilaksja).

Dlatego też przed wdrożeniem leczenia należy przeprowadzić szczegółowy wywiad. Jeśli u pacjenta wystąpiła w przeszłości typowa reakcja alergiczna na te produkty stosowanie ich jest przeciwwskazane.

Alergia na penicyliny krzyżuje się z alergią na cefalosporyny w 5 do 10% przypadków. Prowadzi to do zakazu stosowania penicylin w przypadku, gdy wiadomo, że pacjent jest uczulony na cefalosporyny.

W przypadku stosowania praktycznie wszystkich antybiotyków, w tym kloksacyliny, zgłaszano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Dlatego należy wziąć pod uwagę to rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpiła uporczywa i (lub) ciężką biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia antybiotykami. W takim przypadku należy natychmiast rozpocząć odpowiednie działania terapeutyczne. Należy rozważyć przerwanie leczenia antybiotykami. Leki hamujące perystaltykę jelit są w tej sytuacji przeciwwskazane (patrz punkt 4.8).

Długotrwałe stosowanie kloksacyliny może czasami powodować nadmierny wzrost opornych bakterii lub drożdżaków. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia.

Podczas stosowania kloksacyliny (zwłaszcza w postaci dożylniej) zgłaszano występowanie hipokaliemii (potencjalnie zagrażającej życiu). Należy rozważyć monitorowanie stężenia potasu biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta i inne potencjalne czynniki ryzyka.

W przypadku niewydolności nerek konieczne jest dostosowanie dawki, jeśli klirens kreatyniny wynosi poniżej 30 mL/min (patrz punkt 4.2).

W okresie po wprowadzeniu do obrotu kloksacyliny zgłaszano przypadki ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów leczonych kloksacyliną (patrz punkt 4.8). Przypadki te były na ogół zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali dużą dawkę kloksacyliny (zwłaszcza w postaci dożylniej) i (lub) u których występował jeden lub więcej czynników ryzyka ostrego uszkodzenia nerek (podeszły wiek, cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze, istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek lub jednoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych). Należy zachować ostrożność stosując kloksacylinę w tej grupie pacjentów.

W przypadku niewydolności wątroby współistniejącej z niewydolnością nerek, niezależnie od stopnia niewydolności nerek, konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Antybiotyki beta-laktamowe narażają na ryzyko wystąpienia encefalopatii (splątanie, zaburzenia świadomości, padaczka lub nieprawidłowe ruchy) oraz, w szczególności, w przypadku przedawkowania lub niewydolności nerek.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu u noworodków ze względu na ryzyko hiperbilirubinemii spowodowanej konkurencyjnym wiązaniem białek surowicy (kernicterus).

Produkt leczniczy zawiera 52,77 mg sodu na dawkę (1 g), co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 105,55 mg sodu na dawkę (2 g), co odpowiada 5,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobową dawkę tego produktu odpowiada 31,68% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Uważa się, że produkt leczniczy reprezentuje wysoką zawartość sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów na diecie o niskiej zawartości sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Probenecyd:

Jednoczesne podawanie probenecydu hamuje wydzielanie kanalikowe penicyliny.

Metotreksat:

Jednoczesne stosowanie metotreksatu może zwiększać skuteczność i (lub) toksyczność metotreksatu z powodu zmniejszonej eliminacji.

Produkty lecznicze zawierające dikumarol:

Skuteczność warfaryny i (lub) dikumarolu może być zmniejszona przy jednoczesnym leczeniu kloksacyliną. Połączenie może wymagać dostosowania dawki.

Zaburzenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR)

Zgłaszano wydłużenie czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących antybiotyki (w szczególności fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny), dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania kloksacyliny pacjentom leczonym przeciwzakrzepowo w celu dostosowania częstości kontroli INR (Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego). Czynniki ryzyka wydają się być podłoże zakaźne lub zapalne, wiek i stan ogólny pacjenta. W tych okolicznościach w przypadku wystąpienia zaburzeń równowagi INR trudno jest odróżnić patologię zakaźną od jej leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Jeśli jest to konieczne, stosowanie kloksacyliny można rozważyć w okresie ciąży, niezależnie od etapu ciąży. Rzeczywiście, dane z badań klinicznych przeprowadzonych na ograniczonej liczbie pacjentów oraz dane z badań na zwierzętach, nie wykazały ryzyka powstawania wad wrodzonych i działania toksycznego dla płodu.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy w niewielkim stopniu przenika do mleka ludzkiego. Wpływ na dzieci karmione piersią jest mało prawdopodobny, chociaż nie można wykluczyć ryzyka wpływu na florę jelitową i florę jamy ustnej dziecka. Niewielkie ilości substancji czynnej w mleku matki mogą powodować zwiększone ryzyko uczulenia.

Podczas stosowania tego produktu leczniczego można rozważyć karmienie piersią. Jeśli jednak podczas karmienia piersią u niemowlęcia wystąpi biegunka lub kandydoza, musi zostać podjęta decyzja o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w szczególności ze względu na możliwość wystąpienia encefalopatii (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

4.8 Działania niepożądane

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Infekcje i zakażenia			Nadkażenia (wtórne) zakażenia bakteryjne	Nadmierny wzrost drożdżaków w jamie ustnej i żeńskich narządach płciowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Agranulocytoza, leukopenia	Anemia, trombocytopenia
Zaburzenia układu odpornościowego			Reakcje anafilaktyczne	Obrzęk Quinckiego
Zaburzenia układu nerwowego				Encefalopatia
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył (po wstrzyknięciu dożylnym)			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka		Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego	Nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Cholestatyczne uszkodzenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Osutka	Pokrzywka		Zespół DRESS
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Uszkodzenie nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie			

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie antybiotyków beta-laktamowych zwiększa ryzyko encefalopatii (splątanie, zaburzenia świadomości, padaczka lub nieprawidłowe ruchy), zwłaszcza w przypadku przedawkowania lub niewydolności nerek.

W przypadku penicylin M zgłaszano objawy przedawkowania, neuropsychiczne, nerkowe i trawienne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Penicyliny odporne na beta-laktamazy, kod ATC: J01CF02.

Mechanizm działania

Kloksacylina należy do grupy penicylin izoksazolilowych, które są aktywne wobec gronkowców wytwarzających beta-laktamazy o stabilności kwasowej. Kloksacylina hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii. Jej działanie jest bakteriobójcze.

Mechanizmy oporności

Oporność na penicyliny izoksazoilowe (tzw. oporność na metycylinę) jest spowodowana wytwarzaniem przez bakterie zmienionego białka wiążącego penicylinę. Oporność krzyżowa występuje w grupie beta-laktamów (penicylin i cefalosporyn). Gronkowce odporne na metycylinę mają zazwyczaj niską wrażliwość na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla kloksacyliny. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Spektrum antybakteryjne

Częstość występowania oporności może różnić się geograficznie i czasowo dla wybranych gatunków, a lokalne informacje na temat oporności są pożądane, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność produktu leczniczego w co najmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

GATUNKI POWSZECHNIE WRAŻLIWE
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Mikroorganizmy beztlenowe</u> <i>Clostridium perfringens</i>
GATUNKI, DLA KTÓRYCH NABYTA ODPORNOŚĆ MOŻE STANOWIĆ PROBLEM (oporność nabyta $\geq 10\%$)
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ⁽¹⁾
Koagulaza ujemna <i>Staphylococci</i> ⁽⁺⁾

⁽⁺⁾ W niektórych krajach częstość występowania oporności wynosi $\geq 50\%$

⁽¹⁾ Częstość występowania oporności na metycylinę wynosi około 20-30% w przypadku *Staphylococcus aureus* i jest obserwowana szczególnie w warunkach szpitalnych

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kloksacylina zachowuje stabilność w środowisku żołądka. Jest dobrze wchłaniana przez błonę śluzową przewodu pokarmowego (70%).

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym 2 g w infuzji trwającej 20 minut maksymalne stężenie w surowicy uzyskane pod koniec infuzji wynosi 280 mg/L.

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 90%.

Kloksacylina przenika do płynu owodniowego, krwi płodowej, płynu maziowego, tkanki kostnej.

Metabolizm

Kloksacylina jest słabo metabolizowana.

Eliminacja

Okres półtrwania wynosi około 45 minut u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Po podaniu pozajelitowym eliminacja jest następująca:

- z moczem, w postaci aktywnej, w ciągu 6 godzin, około 70 do 80% podanej dawki
- z żółcią, w postaci aktywnej, 20 do 30% podanej dawki

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań na zwierzętach nie wykazały ryzyka występowania wad wrodzonych lub działania toksycznego dla płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Roztwór do rekonstytucji:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w użyciu przez 12 godzin w temperaturze pokojowej (25°C) przy oświetleniu pokojowym i przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C przy ochronie przed światłem.

Rozcieńczony roztwór:

Rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczania nie

wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji:

Fiolka o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła formowanego typu I z szyjką o średnicy 20 mm, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylovej o średnicy 20 mm i aluminiowym uszczelnieniem z niebieską polipropylenową nakładką.

2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji:

Fiolka o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła formowanego typu I z szyjką o średnicy 20 mm, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylovej o średnicy 20 mm i aluminiowym uszczelnieniem z zieloną polipropylenową nakładką.

Należy unikać stosowania worków PVC do przechowywania i rozcieńczania produktu leczniczego.

Opakowania zawierają 1, 10, 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Przygotowanie roztworu:

Do rekonstytucji roztworu należy stosować technikę aseptyczną.

W zależności od ilości, która będzie podawana do rozpuszczenia proszku zaleca się użycie wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań.

Poniżej podano ilości rozpuszczalnika, które należy dodać w celu przygotowania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji:

Rekonstytucja do wstrzyknięcia dożylnego:

1 g rekonstruować w 16 mL lub 20 mL wody do wstrzykiwań (lub 5% roztworu dekstrozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu).

2 g rekonstruować w 10 mL lub 40 mL wody do wstrzykiwań (lub 0,9% roztworu chlorku sodu).

Rozcieńczanie do infuzji:

Dla 1 g:

Rekonstruowany roztwór 1 g [w 16 mL lub 20 mL wody do wstrzykiwań (lub roztworu dekstrozy albo 0,9% roztworu chlorku sodu)] rozcieńczyć 100 mL 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu dekstrozy.

Dla 2 g:

Rekonstruowany roztwór 2 g [w 10 mL lub 40 mL wody do wstrzykiwań (0,9% chlorek sodu)] rozcieńczyć 90 mL 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu dekstrozy.

Po rekonstytucji roztwór powinien być klarowny. Nie używać roztworu, jeśli znajdują się w nim widoczne cząstki. Sporządzić tylko jedną dawkę. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, level 2
Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 g, pozwolenie nr:

2 g, pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO