

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nerbutix 50 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml rekonstituert mikstur, oppløsning inneholder flukloksacillinnatrium tilsvarende flukloksacillin 50 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 592 mg sukrose per ml, 4,8 mg natrium per ml og 1 mg natriumbenzoat per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning.

Nerbutix pulver til mikstur, oppløsning, er et frittflytende, lyserødt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nerbutix er indisert til behandling av følgende infeksjoner når det er mistenkt eller bekreftet stafylokokketiologi:

- Hud- og bløtdelsinfeksjoner
- Infeksjoner i bein og ledd
- Nedre luftveisinfeksjoner, inklusiv pneumoni og pulmonal forverring hos pasienter med cystisk fibrose

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pediatrisk populasjon

Dosering avhenger av pasientens alder og vekt, samt infeksjonens alvorlighetsgrad.

Bakterielle infeksjoner

25–50 mg/kg/dag fordelt på 3-4 doser.

Alvorlige bakterielle infeksjoner og infeksjoner i skjelett og ledd

Den daglige dosen kan doubles hos barn > 2 år, dvs. 60-100 mg/kg/dag fordelt på 3-4 doser. Maksimal dose er 6 g/24 timer.

Infeksjoner i forbindelse med cystisk fibrose

50–100 mg/kg/dag fordelt på 3-4 doser. Maksimal dose er 6 g/24 timer.

Nedsatt nyrefunksjon

Clearance av flukloksacillin reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Dosejustering av peroral flukloksacillin er normalt ikke nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Nerbutix er mest effektivt hvis det tas mellom måltider (se pkt. 5.2).

Nerbutix bør tas minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid.

Et fullt glass vann (250 ml) bør tas etterpå for å redusere risikoen for smerter i spiserøret (se pkt. 4.8). Pasienter bør ikke legge seg ned etter inntak av Nerbutix.

Nerbutix er en vandig oppløsning hovedsakelig beregnet til barn.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- tidligere tilfeller av overfølsomhet overfor andre beta-laktamantibiotika (f.eks. penicilliner, cefalosporiner)
- tidligere flukloksacillin-assosiert nedsatt leverfunksjon eller gulsott.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Før oppstart av behandling med flukloksacillin skal pasienten utredes nøye med hensyn til tidligere overfølsomhetsreaksjoner mot beta-laktamantibiotika. Kryssreaksjon mellom penicilliner og cefalosporiner er godt dokumentert.

Alvorlige og av og til dødelige overfølsomhetsreaksjoner (anafylaksi) er rapportert hos pasienter som får beta-laktamantibiotika. Selv om anafylaksi er hyppigere etter parenteral behandling, har det forekommet hos pasienter som får peroral behandling. Sannsynligheten for slike reaksjoner er større hos personer med tidligere tilfeller av overfølsomhet for beta-laktamantibiotika.

Hvis en allergisk reaksjon oppstår, skal flukloksacillin seponeres og egnet behandling igangsettes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, er rapportert hos pasienter som fikk beta-laktamantibiotika. Ved forskrivningstidspunktet skal pasienten informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner. Hvis det vises tegn og symptomer på disse reaksjonene, skal behandlingen med flukloksacillin avbrytes umiddelbart, og en alternativ behandling må vurderes (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Det er rapportert kolestatisk gulsott og leverskade (se pkt. 4.8). Det bør utvises forsiktighet ved bruk av flukloksacillin hos pasienter med tegn på nedsatt leverfunksjon, pasienter over 50 år og pasienter med alvorlig underliggende sykdom, siden alle disse pasientene har økt risiko for leverskade. Det er vesentlig å utvise særlig forsiktighet hos nyfødte på grunn av risikoen for hyperbilirubinemi.

Under langtidsbehandling anbefales det å overvåke leverfunksjonen regelmessig. Forekomsten av levereffektene kan bli forsinket i opptil to måneder etter behandling. I flere tilfeller har reaksjonsforløpet vært langvarig og vart i flere måneder. I svært sjeldne tilfeller er det rapportert dødelig utfall.

Nedsatt nyrefunksjon

Under langtidsbehandling anbefales det å overvåke nyrefunksjonen regelmessig.

Spesiell forsiktighet må tas hos nyfødte på grunn av risiko for høye serumnivåer av flukloksacillin på grunn av redusert utskillelseshastighet i nyrene.

Bruk av flukloksacillin (som andre penicilliner) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon krever vanligvis ikke dosereduksjon. Men ved alvorlig nyresvikt (kreatininclearance mindre enn 10 ml/min) bør en dosereduksjon eller -utvidelse av doseintervallet vurderes på grunn av risikoen for nevrotoksisitet.

Flukloksacillin fjernes ikke signifikant ved dialyse, og derfor trenger ingen tilleggsdoser å gis verken under eller på slutten av dialyseperioden.

Clostridioides difficile

Pseudomembranøs kolitt er rapportert med nesten alle antibakterielle midler. Det er viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré og å iverksette egnet behandling straks diagnosen foreligger.

Generalisert eksantematøs pustulose

Forekomsten av feberaktig, generalisert erytem forbundet med pustula ved behandlingsstart, kan være et symptom på akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8). Ved AGEP-diagnostisering, skal flukloksacillin seponeres og eventuell videre behandling med flukloksacillin er kontraindisert.

Hypokalemi

Hypokalemi (potensielt livstruende) kan forekomme ved bruk av flukloksacillin, særlig ved høye doser. Hypokalemi forårsaket av flukloksacillin kan være resistent overfor kaliumtilskudd. Regelmessig måling av kaliumnivå anbefales under behandling med høye doser av flukloksacillin. Risiko for hypokalemi må tas i betraktning når flukloksacillin gis samtidig med hypokalemi-induserende diuretika, eller når det foreligger andre risikofaktorer for hypokalemi (f.eks. feilernæring, redusert funksjon av nyretubuli).

Metabolsk acidose med økt aniongap (HAGMA)

Forsiktighet tilrådes når flukloksacillin gis samtidig med paracetamol på grunn av økt risiko for metabolsk acidose med økt aniongap (HAGMA). Pasienter med alvorlig nyresvikt, sepsis eller underernæring har spesielt høy risiko for å utvikle HAGMA, særlig dersom maksimal døgndose av paracetamol brukes. Ved samtidig bruk av flukloksacillin og paracetamol tilrådes tett oppfølging av pasienter for å kunne oppdage syre-base forstyrrelser, hovedsakelig HAGMA, inkludert forekomst av 5-oksoprolin i urin. Dersom behandling med flukloksacillin fortsetter etter seponering av paracetamol er det tilrådelig å utelukke symptomer på HAGMA, siden det er en mulighet for at flukloksacillin kan opprettholde det kliniske bildet for HAGMA (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet. Dette legemidlet inneholder 592 mg sukrose per ml. Dette bør tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus. Kan være skadelig for tennene.

Dette legemidlet inneholder 1 mg natriumbenzoat (E 211) per ml. Interaksjon mellom natriumbenzoat og albumin kan medføre at bilirubin ikke bindes til albumin. Dette gir økte blodverdier av bilirubin som kan føre til økt hyppighet av gulsott hos nyfødte som kan utvikles til kjerneikterus (ubundet bilirubin hoper seg opp i hjernevevet).

Dette legemidlet inneholder 4,8 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,24 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metotreksat

Flukloksacillin kan redusere tubulær sekresjon av metotreksat i nyrene, noe som kan medføre en økt risiko for metotreksat-toksisitet.

Warfarin

Det er rapportert flere tilfeller til helsemyndighetene hvor effekten av *warfarin* ble redusert ved samtidig peroral behandling med flukloksacillin. Mekanismen er uklar. Hvis samtidig administrering er nødvendig, bør protrombintiden eller INR (International Normalised Ratio) overvåkes nøye under tillegg eller seponering av flukloksacillin.

Probenecid

Probenecid forsinker utskillelsen av flukloksacillin i nyrene ved å hemme tubulær sekresjon, noe som kan føre til høyere serumkonsentrasjon av flukloksacillin over en lengre periode.

Penicilliner og cefalosporiner

Kryssallergi mellom penicilliner og cefalosporiner kan forekomme (se pkt. 4.4).

Paracetamol

Forsiktighet bør utvises når flukloksacillin kombineres med paracetamol da samtidig bruk har vært forbundet med metabolsk acidose med økt aniongap, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Vorikonazol

Flukloksacillin (CYP450-induktor) er rapportert å signifikant redusere plasmakonsentrasjonen av vorikonazol. Dersom samtidig administrering av flukloksacillin og vorikonazol ikke kan unngås, overvåk for potensielt tap av effekt av vorikonazol (f.eks. ved terapeutisk legemiddelmonitorering); doseøkning av vorikonazol kan være nødvendig.

Orale prevensjonsmidler

Flucloxacillin kan redusere effekten av østrogenholdige orale prevensjonsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Omfattende kliniske data viser at flukloksacillin ikke øker risikoen for skade på fosteret. Flukloksacillin bør imidlertid bare brukes under graviditet når den mulige nytten er større enn den mulige risikoen forbundet med behandlingen.

Amming

Flukloksacillin skilles ut i morsmelk, men risikoen for barnet anses som lav ved terapeutiske doser. Nerbutix kan brukes av ammende mødre.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er gastrointestinale bivirkninger, som forekommer hos ca. 5 % av alle behandlede pasienter.

Beregnete frekvenser av bivirkninger er klassifisert slik: Vanlige ($> 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Med mindre annet er oppgitt, er frekvensen av bivirkningene avledet fra mer enn 30 år med rapporter etter markedsføring.

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Sjeldne	Pseudomembranøs kolitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Svært sjeldne	Eosinofili ¹ , hemolytisk anemi ¹ , nøytropeni ¹ (inkludert agranulocytose) og trombocytopeni ¹
	Sjeldne	Agranulocytose
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner, angionevrotisk ødem
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Ikke kjent	Hypokalemi
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Ikke kjent	Ørhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige	Kvalme, diaré
	Ikke kjent	Magesmerter, oppkast, smerter i spiserøret og tilknyttede bivirkninger ²
<i>Sykdommer i lever og galleveier*</i>	Sjeldne	Lever sykdommer er generelt av kolestatisk/hepatocellulær type
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Elveblest
	Svært sjeldne	Kløe, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
	Ikke kjent	Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4), soppinfeksjon i munnhulen og kjønnsorganområdet
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Svært sjeldne	Artralgi og myalgi ³
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Svært sjeldne	Interstitiell nefritt ¹
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært sjeldne	Feber ³

¹ Disse er reversible når behandlingen avbrytes.

² Øsofagitt, halsbrann, sår hals, orofaryngeale smerter eller orale smerter.

³ Utvikler seg noen ganger mer enn 48 timer etter starten av behandlingen.

***Lever- og galleganger**

Bruk av flukloksacillin medfører risiko for leverskade. Denne risikoen er sjelden, men øker sannsynligvis med alderen og langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

Det foreligger informasjon som tyder på at risikoen for flukloksacillinutløst leverskade øker hos pasienter som bærer HLA-B*5701-allelet. Tross denne sterke forbindelsen får bare 1 av 500–1000 bærere leverskade. Det betyr at den positive prediktive verdien av testing for HLA-B*5701-allelet i forbindelse med leverskade er svært lavt (0,12 %), og rutinemessig screening for dette allelet anbefales ikke.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Erfaring etter markedsføring: svært sjeldne tilfeller av metabolsk acidose med økt aniongap når flukloksacillin kombineres med paracetamol, vanligvis når risikofaktorer er til stede (se pkt. 4.4.).

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.

4.9 Overdosering

Toksisitet

Store doser tolereres vanligvis godt. Akutte reaksjoner er vanligvis knyttet til overfølsomhet.

Symptomer

Toksiske reaksjoner; kvalme, oppkast, diaré, elektrolyttforstyrrelser, nedsatt bevissthetsnivå, muskelfascikulasjoner, myoklonus, kramper, koma, hemolytiske reaksjoner, nyresvikt, acidose. I unntakstilfeller kan anafylaktisk sjokk forekomme innen 20–40 minutter.

Behandling

Hvis det er relevant, gastrisk skyllevæske og aktivt kull. Symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, beta-laktamaseresistente penicilliner, ATC-kode: J01CF05

Virkningsmekanisme

Flukloksacillin tilhører gruppen av isoksazolympenicilliner. Den kombinerer høy aktivitet mot beta-laktamaseproduserende stafylokokker med god syrestabilitet. Flukloksacillin virker ved å hemme bakteriell celleveggsyntese, og har en bakteriedrepende effekt.

PK-PD forhold

Den antibakterielle effekten er best korrelert til tiden konsentrasjonen av antibiotika overskrider bakterienes minste hemmende konsentrasjon (MIC).

Antibakterielt spektrum

In vitro-mottakelighet hos mikroorganismer for flukloksacillin:

Vanlig følsomme arter	<i>Staphylococcus aureus</i> og koagulasenegative stafylokokker, herunder beta-laktamaseproduserende stammer Streptokokker og pneumokokker
Organismer med iboende resistens	Meticillinresistente stafylokokker Enterokokker Gramnegative bakterier <i>Clostridioides difficile</i>

Resistens

Resistens er vanlig (ca. 40 %) i koagulasenegative stafylokokker på grunn av meticillinresistens. Streptokokker og pneumokokker er mer følsomme overfor benzylpenicillin (penicillin G) og fenoksymetylpenicillin (penicillin V) enn overfor flukloksacillin.

Resistens overfor isoksazolympenicilliner (meticillinresistens) er forårsaket av bakterien som produserer et endret penicillinbindende protein. Kryssresistens forekommer innen beta-laktamgruppen (penicilliner og cefalosporiner). Meticillinresistente stafylokokker har generelt lav mottakelighet for

alle beta-laktamantibiotika.

Resistenssituasjonen varierer geografisk, og informasjon om den lokale resistenssituasjonen bør innhentes fra et lokalt mikrobiologisk laboratorium.

I Skandinavia er resistens overfor isoksazolyipenicilliner sjelden ved *Staphylococcus aureus*, men vanlig ved koagulasenegative stafylokokker. Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) er vanlig i noen deler av Europa. Penicillinresistente pneumokokker er mindre vanlig i Skandinavia. Slike stammer er resistente overfor kloksacillin.

Leverskade

Det foreligger informasjon som tyder på at risikoen for flukloksacillinutløst leverskade øker hos pasienter som bærer HLA-B*5701-allelet. Til tross for denne sterke forbindelsen vil bare 1 av 500–1000 bærere utvikle leverskade. Følgelig vil den positive prediktive verdien av testing av HLA-B*5701-allelet for leverskade være svært lav (0,12 %), og rutinemessig screening for dette allelet anbefales ikke.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Flukloksacillin er syrestabilt og absorberes godt etter peroral tilførsel. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) hos voksne etter inntak av 1 g flukloksacillin peroralt er 31 mg/L. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) er omtrent 1 time.

Samtidig inntak av mat reduserer absorpsjonen og fører til lavere plasmakonsentrasjon.

Distribusjon

Flukloksacillin diffunderer godt til de fleste vev. Distribusjon til cerebrospinalvæske er lav hos individer uten hjernehinnebetennelse.

Proteinbindingsgraden i serum er ca. 95 %.

Flukloksacillin skilles ut i små mengder i morsmelk (se pkt. 4.6).

Biotransformasjon

Flukloksacillin metaboliseres av CYP 450 til 5-hydroksymetylflukloksacillin (5-HMF).

Flukloksacillin og 5-HMF hydrolyseres til penicilloidsyrer. Flukloksacillin metaboliseres i liten grad.

Eliminasjon

Halveringstiden til flukloksacillin etter peroral administrering av 1000 mg til friske voksne individer er omtrent 1,5 timer.

Flukloksacillin elimineres primært gjennom nyrene via glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekresjon. Omtrent 50-55 % av peroral dose gjenfinnes i urin etter 6 timer. En liten andel av dosen elimineres ved sekresjon i galle.

Renal eliminering reduseres ved nedsatt nyrefunksjon og dosejustering kan i noen tilfeller være nødvendig (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen relevante prekliniske sikkerhetsdata utover det som fremgår av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumbenzoat (E 211)
Dinatriumedetat
Sakkarinnatrium (E 954)
Ammoniumglykkyrrisat
Natriumsitrat (E 331)
Ananassmak
Mentolsmak
Erytrosin (E 127)
Sukrose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Pulver

Flaske i en aluminiumspose: 2 år

Rekonstituer umiddelbart straks flasken er fjernet fra aluminiumsposen.

Når blandingen er rekonstituert: Oppbevares i originalpakningen i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Brukes innen 7 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver i uåpnet pakning: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske med polypropylenlokk med blått forseglingsbånd
eller
HDPE-flaske med polypropylenlokk med forsegling.

Innhold i flasken etter rekonstituering: 100 ml
Flasken er pakket i en aluminiumspose, i en eske.

En 5 ml målesprøyte (inndeling 0,1 ml) er inkludert i esken for dosering.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedes på apoteket:
100 ml: Tilsett 58 ml vann, og rist til alt innholdet er oppløst.

Oppbevares med lokket godt forseglet. Brukes innen 7 dager etter tilberedning.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14954

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mai 2024

10. OPPDATERINGSDATO

16.12.2024