

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Flucloxacillin Orion 500 mg filmdragerade tabletter
Flucloxacillin Orion 750 mg filmdragerade tabletter
Flucloxacillin Orion 1 g filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller flukloxacillinnatriummonohydrat motsvarande 500 mg, 750 mg eller 1 g flukloxacillin.

Hjälpämne med känd effekt:

Flucloxacillin Orion 500 mg innehåller 28 mg natrium per tablett.
Flucloxacillin Orion 750 mg innehåller 42 mg natrium per tablett.
Flucloxacillin Orion 1 g innehåller 56 mg natrium per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

500 mg tablett:

Vit till benvit, kapselformad, filmdragerad bikonvex tablett märkt med "Y" på ena sidan och "05" med brytskåra mellan "0" och "5" på andra sidan, 17,4 x 8,1 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

750 mg tablett:

Vit till benvit, kapselformad, filmdragerad bikonvex tablett märkt med "Y" på ena sidan och "06" med brytskåra mellan "0" och "6" på andra sidan, 20,4 x 8,4 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

1 g tablett:

Vit till benvit, kapselformad, filmdragerad bikonvex tablett märkt med "T" på ena sidan och "63" med brytskåra mellan "6" och "3" på andra sidan, 9,8 x 21,3 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Flucloxacillin Orion används när stafylokocketiologi misstänks eller verifierats:

- hud- och mjukdelsinfektioner
- infektioner i leder och skelett samt lungor, t.ex. lunginflammation, akuta exacerbationer av kronisk bronkit.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Hud- och mjukdelsinfektioner

750 mg–1 000 mg 3 gånger per dygn.

Infektion i leder och skelett

1 000 mg–1 500 mg 3 gånger dagligen. Vid behov (t.ex. vid osteomyelit och osteit) kan dosen höjas till 6 000 mg fördelat på 3–6 doseringstillfällen.

Vid kronisk stafylokockosteomyelit: 1 500 mg 3 gånger per dygn i 6 månader.

Infektion i lungor

Efter behandling med parenteralt preparat med förbättring av tillståndet, kan infektionen fortsättningsvis behandlas med flukloxacillin i dosen 750 mg 3 gånger per dygn.

Pediatrik population

Infektion i lungor samt hud- och mjukdelsinfektioner

30–50 mg/kg kroppsvikt och dygn.

Doseringsexempel:

40 kg: en 500 mg tablett 3 gånger dagligen

50 kg: som vuxna (750 mg–1 000 mg 3 gånger dagligen)

Infektioner i leder och skelett samt allvarliga infektioner i lungor, hud- och mjukdelar

Dygnsdosen för barn över 2 år kan höjas till den dubbla dvs. 60–100 mg/kg kroppsvikt och dygn.

Administreringsätt

Flucloxacillin Orion ger bäst effekt om läkemedlet tas mellan måltiderna.

Flucloxacillin Orion tabletter ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

Tabletterna ska tas med ett helt glas vatten (250 ml) för att minska risken för smärta i matstrupen (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska inte lägga sig ner omedelbart efter att ha tagit Flucloxacillin Orion.

Flucloxacillin Orion tabletter har en salivresistent dragering för att skona normalfloran i munhåla och svalg.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot flukloxacillin, penicillin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Uppkomst av ett febrilt generaliserat erytem i samband med pustler vid behandlingsstart kan vara ett symptom på akut generaliserad exantematisk pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Vid AGEP-diagnos ska flukloxacillin sättas ut och all efterföljande administrering av flukloxacillin är kontraindicerad.

Korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner förekommer.

Äldre patienter, patienter med underliggande leversjukdom och de som får flukloxacillin under längre perioder löper större risk för flukloxacillininducerad hepatit och kolestatisk gulsot. Hos dessa patienter

kan leverbiverkningar vara allvarliga, och i mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats (se avsnitt 4.8). Symtomen kan dröja upp till 2 månader efter flukloxacillin behandlingen har avslutats.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* förekommer. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Försiktighet rekommenderas när flukloxacillin administreras tillsammans med paracetamol på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis). Till patienter med hög risk för HAGMA hör i synnerhet de med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis eller malnutrition, särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol.

Efter samtidig administrering av flukloxacillin och paracetamol rekommenderas noggrann övervakning för att upptäcka uppkomsten av syra-basstörningar, d.v.s. HAGMA, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen.

Om behandlingen med flukloxacillin fortsätter efter utsättning av paracetamol är det lämpligt att försäkra sig om att det inte finns några signaler på HAGMA, eftersom det finns en möjlighet att flukloxacillin upprätthåller den kliniska bilden av HAGMA (se avsnitt 4.5).

Hypokalemi (potentiellt livshotande) kan uppträda vid användning av flukloxacillin, särskilt i höga doser. Hypokalemi orsakad av flukloxacillin kan vara resistent mot kaliumtillskott. Regelbundna mätningar av kaliumnivåerna rekommenderas under behandling med högre doser flukloxacillin. Denna risk bör även beaktas när flukloxacillin kombineras med hypokalemiinducerande diuretika, eller när andra riskfaktorer för att utveckla hypokalemi föreligger (t.ex. undernäring och nedsatt funktion i njurtubuli).

Hjälpämnen

En 500 mg tablett innehåller 28 mg natrium per tablett, motsvarande 1,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

En 750 mg tablett innehåller 42 mg natrium per tablett, motsvarande 2,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

En 1 g tablett innehåller 56 mg natrium per tablett, motsvarande 2,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett fall med toxisk reaktion på **metotrexat** har beskrivits där patienten samtidigt behandlades med furosemid och penicillin V, organiska syror som kan hämma den tubulära sekretionen av metotrexat. Misstänkta interaktioner har också rapporterats efter att methotrexate kombinerats med mezlocillin och amoxicillin.

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

Probenecid fördröjer den renala utsöndringen av flukloxacillin, vilket kan leda till högre serumkoncentrationer av flukloxacillin under längre tid.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av flukloxacillin och **paracetamol** eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4.).

Flukloxacillin är en svag inducerare av CYP3A4. Detta kan leda till kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner för vissa läkemedel med ett snävt terapeutiskt intervall som är substrat för CYP3A4, såsom **immunhämmande läkemedel** (t.ex. **takrolimus**, **everolimus** och **ciklosporin**).

Flukloxacillin (CYP450-inducerare) har rapporterats signifikant minska koncentrationerna av **vorikonazol** i plasma. Om samtidig administrering av flukloxacillin och vorikonazol inte kan undvikas, övervaka potentiell förlust av effekten av vorikonazol (t.ex. genom terapiövervakning). Dosen av vorikonazol kan behöva ökas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data talar för att flukloxacillin inte medför ökad risk för fosterskada. Data från djurstudier tyder inte på kongenitala missbildningar. Användning av flukloxacillin kan övervägas under graviditet, om nödvändigt, men ska ske med försiktighet.

Amning

Flukloxacillin utsöndras i bröstmjölk, men risk för påverkan på det ammade spädbarnet vid terapeutiska doser synes osannolik. En potentiell påverkan på magtarm- och munfloran liksom möjlig sensibilisering av spädbarnet bör dock övervägas. Flukloxacillin kan användas under amning om nyttan för modern överväger riskerna för spädbarnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Vanligast är gastrointestinala biverkningar, som förekommer hos cirka 5 % av behandlade patienter.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer	Sällsynta	Pseudomembranös kolit.
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Eosinofili
	Sällsynta	Agranulocytos. neutropeni
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Erfarenhet efter marknadsintroduktion: fall av HAGMA (high anion gap metabolic acidosis) vid samtidig användning av flukloxacillin och paracetamol, oftast i närvaro av riskfaktorer (se avsnitt 4.4.)
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Yrsel
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, diarré
	Ingen känd frekvens	Buksmärtor, kräkningar, smärta i matstrupen och relaterade biverkningar ²⁾
Lever och gallvägar	Sällsynta	Leverpåverkan ¹⁾ , hepatit, kolestatisk gulsot (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Exantem
	Mindre vanliga	Urtikaria
	Sällsynta	Erythema multiforme, Stevens– Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
	Mycket sällsynta	Klåda
	Ingen känd frekvens	AGEP – akut generaliserad exantematisk pustulos (se avsnitt 4.4)

Svampöverväxt i munhåla och underliv kan förekomma.

¹⁾ Leverpåverkan

Det finns bevis för att risken för flukloxacillininducerad leverskada ökar hos personer som bär på allelen HLA-B*5701. Trots denna starka association, kommer endast 1 av 500–1 000 bärare utveckla leverskada. Följaktligen är det positiva prediktiva värdet av att testa för allel HLA-B*5701 med avseende på leverskada mycket låg (0,12 %) och rutinmässig screening för denna allel rekommenderas inte.

²⁾ Esofagit, halsbränna, halsirritation, orofaryngeal smärta eller oral smärta.

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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Stora doser tolereras vanligen väl. Akuta reaktioner beror främst på hypersensibilisering.

Symtom

Toxiska reaktioner; illamående, kräkningar, diarré, elektrolytrubbningar, medvetandesänkning, muskelryckningar, myoklonier, kramper, koma, hemolytiska reaktioner, njursvikt, acidosis. I undantagsfall kan anafylaktisk chock inträffa inom 20–40 minuter.

Behandling

Om befogat ventrikeltömning, kol. Symtomatisk behandling. I svåra fall hemoperfusion eller hemodialys. *Behandling vid anafylaktisk reaktion:* Epinefrin (adrenalin) 0,1–0,5 mg långsamt intravenöst, hydrokortison 200 mg intravenöst, eventuellt prometazin 25 mg intravenöst, vätska, acidosiskorrektion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, betalaktamasresistenta penicilliner. ATC-kod: J01CF05.

Verkningsmekanism

Flukloxacillin tillhör gruppen isoxazolylpenicilliner, som har hög aktivitet mot betalaktamasproducerande stafylokocker. Flukloxacillin verkar genom att hämma bakteriernas cellväggssyntes och effekten är baktericid.

PK/PD förhållande

Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till den tid som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC.

Resistensmekanism

Resistens mot isoxazolympenicilliner (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.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för flukloxacillin och listas här:

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

Antibakteriellt spektrum

Prevalensen av förvärdad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertråd sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanligtvis känsliga arter	<i>Staphylococcus aureus</i> , meticillinkänsliga Streptokocker särskilt grupp C och G och <i>Streptococcus pyogenes</i>
Arter för vilket förvärdad resistens kan vara ett problem.	Koagulasnegativa stafylokocker
Resistenta organismer	Meticillinresistenta stafylokocker Enterokocker Gramnegativa bakterier Anaeroba bakterier <i>Clostridium difficile</i>

Streptokocker och pneumokocker är mer känsliga för bensylpenicillin och (penicillin G) och fenoximetylpenicillin (penicillin V) än för flukloxacillin.

Leverskada

Det finns bevis för att risken för flukloxacillininducerad leverskada ökar hos personer som bär på allelen HLA-B*5701. Trots denna starka association, kommer endast 1 av 500–1 000 bärare utveckla leverskada. Följaktligen är det positiva prediktiva värdet av att testa för allel HLA-B*5701 med avseende på leverskada mycket låg (0,12 %) och rutinmässig screening för denna allel rekommenderas inte.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Flukloxacillin har god absorption efter peroral tillförsel. Administrering i samband med måltid påverkar absorptionen negativt. Den biologiska halveringstiden i serum är ca 80–90 minuter och bindningen till serumproteiner uppgår till 94–95 %. Av de olika isoxazolympenicillinerna ger flukloxacillin den högsta andelen av fritt (icke proteinbundet) penicillin i serum. Eliminationen av flukloxacillin sker huvudsakligen i njurarna via tubulär sekretion och glomerulär filtration. Inom 6 timmar utsöndras ca 50–55 % av en peroral dos med urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Magnesiumstearat

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering:

Titandioxid

Hypromellos

Makrogoler

Paraffin, lättflytande

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk, polypropenlock med induktionstättningslinjer, torkmedel.

500 mg filmdragerade tabletter

30, 50 och 100 tabletter

750 mg filmdragerade tabletter

20, 30, 50 och 100 tabletter

1 g filmdragerade tabletter

21, 30, 50 och 75 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 44023
750 mg: 44024
1 g: 53406

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

500 mg, 750 mg: 2011-04-01/ 2016-02-04
1 g: 2016-06-16/2021-05-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-13