

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flucloxacillin EQL Pharma 500 mg filmdragerade tabletter
Flucloxacillin EQL Pharma 750 mg filmdragerade tabletter
Flucloxacillin EQL Pharma 1 g filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

500 mg tablett innehåller 28 mg natrium per tablett.
750 mg tablett innehåller 41 mg natrium per tablett
1 g tablett innehåller 55 mg natrium per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

500 mg: Vit till benvit, avlång filmdragerad tablett, med skåra på den ena sidan, 8 x 17 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

750 mg: Vit till benvit, avlång, filmdragerad tablett märkt med F 2 på en sida och med skåra på den andra sidan, 8 x 20 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

1 g: Vit till benvit, elliptisk, filmdragerad tablett, märkt med F/12 med skåra mellan "F" och "12" på ena sidan, 10 x 21 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Flucloxacillin EQL Pharma används när stafylokocketiologi misstänks eller verifierats:

Hud- och mjukdelsinfektioner.

Infektioner i leder och skelett samt lungor.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna:

Hud- och mjukdelsinfektioner

1 g 3 gånger per dygn.

Infektion i leder och skelett

1 g-1,5 g 3 gånger dagligen. Vid behov (t.ex. vid osteomyelit och osteit) kan dosen höjas till 6 g fördelat på 3-6 doseringstillfällen.

Vid kronisk stafylokockosteomyelit: 1,5 g 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 1 g 3 gånger per dygn.

Pediatrisk population:

Infektion i lungor samt hud- och mjukdelsinfektioner

30-50 mg/kg kroppsvikt och dygn.

Doseringsexempel:

40 kg: 1 tablett 500 mg 3 gånger per dygn

≥ 50 kg: som för vuxna (1 g 3 gånger per dygn)

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.

För doser som inte går att uppnå med detta läkemedel eller om tabletter inte kan sväljas, kan andra flukloxacillin-innehållande läkemedel med andra styrkor och beredningsformer finnas tillgängligt.

Administreringsätt

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

Flucloxacillin EQL Pharma ger bäst effekt om läkemedlet tas mellan måltiderna.

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

Flucloxacillin EQL Pharma 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 EQL Pharma.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner förekommer.

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

Det föreligger risk för leverskada vid användning av flukloxacillin. Denna risk är sällsynt men ökar sannolikt vid högre ålder och vid längre tids behandling (se avsnitt 4.8).

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaxi) har rapporterats hos patienter som fått betalaktamantibiotika, t.ex. penicilliner. Noggrann utredning bör göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra beta-laktampreparat (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Om en allergisk reaktion inträffar ska behandling med läkemedlet avbrytas och annan lämplig behandling inledas.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt akut generaliserad exantematisk pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som fått

betalaktamantibiotika. Vid misstanke om SCAR ska flukloxacillin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas.

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 användning av flukloxacillin och paracetamol rekommenderas noggrann övervakning för att upptäcka uppkomsten av acidosis, dvs 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).

Hjälpämne med känd effekt

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

En 750 mg tablett innehåller 41 mg natrium, motsvarande 2,1 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

En 1 g tablett innehåller 55 mg natrium, motsvarande 2,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Flucloxacillin EQL Pharma kan kräva dosanpassning: metotrexat och warfarin.

Ett allvarligt fall med svår 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. En misstänkt interaktion finns också beskriven efter kombination av metotrexat och mezlocillin samt ett annat fall efter kombination av metotrexat och amoxicillin.

Till läkemedelsbiverkningskommittén har flera fall 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 samtidig intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer. (se avsnitt 4.4)

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

Omfattande kliniska data talar för att flukloxacillin inte medför ökad risk för fosterskada.

Amning

Flukloxacillin utsöndras i bröstmjolk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Flucloxacillin EQL Pharma kan användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Flucloxacillin EQL Pharma 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.

Biverkningar listas nedan efter organsystemklassificering och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Infektioner och Infestationer</i>	Sällsynta	Pseudomembranös kolit
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mindre vanliga Sällsynta	Eosinofili Agranulocytos
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Yrsel
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga Ingen känd frekvens	Illamående, diarré Buksmärtor, kräkningar, smärta i matstrupen och relaterade biverkningar ¹
<i>Lever och gallvägar*</i>	Sällsynta	Leverpåverkan av oftast blandad kolestatisk-hepatocellulär typ
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Exantem Urtikaria Klåda Allvarliga hudbiverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt akut generaliserad exantematisk pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
<i>Njurar och urinvägar</i>	Ingen känd frekvens	Enstaka fall av nefrit och interstitiell nefrit

¹ esofagit, halsbränna, halsirritation, orofaryngeal smärta eller oral smärta.

Svampöverväxt i munhåla och underliv kan förekomma.

*Lever och gallvägar

Det föreligger risk för leverskada vid användning av flukloxacillin. Denna risk är sällsynt men ökar sannolikt vid högre ålder och vid längre tids behandling (se avsnitt 4.4).

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 500-1000 bärare utveckla leverskada. Följaktligen är det positiva prediktiva värdet av att testa för allel HLA-B*5701 med avseende på leverskada mycket lågt (0,12 %) och rutinmässig screening för denna allel rekommenderas inte.

Metabolism och nutrition

Erfarenhet efter marknadsintroduktion: mycket sällsynta fall av HAGMA (high anion gap metabolic acidosis) vid samtidig användning av flukloxacillin och paracetamol, oftast i närvaro av riskfaktorer (se avsnitt 4.4.)

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, elektrolyttrubbningar, medvetandesänkning, muskelfascikulationer, 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, acidoskorrektion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Betalaktamasresistenta penicilliner, ATC-kod: J01CF05

Flukloxacillin tillhör gruppen isoxazolylpenicilliner, som förenar hög aktivitet mot betalaktamasproducerande stafylokocker med god syrastabilitet. Flukloxacillin verkar genom att hämma bakteriernas cellväggssyntes och effekten är baktericid. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	<i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokocker inklusive betalaktamasproducerande stammar Streptokocker och pneumokocker
Resistenta	Meticillinresistenta stafylokocker Enterokocker Gramnegativa bakterier

Resistens är vanlig (ca 40 %) hos koagulasnegativa stafylokocker p.g.a. meticillinresistens. Streptokocker och pneumokocker är mer känsliga för bensylpenicillin och penicillin V än för flukloxacillin.

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.

Resistensutveckling: I Sverige är resistens mot isoxazolympenicilliner sällsynt hos *Staphylococcus aureus* men vanlig hos koagulasnegativa stafylokocker. Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) är vanliga i vissa delar av Europa.

Penicillinresistenta pneumokocker är ovanliga i Sverige. Sådana stammar är resistenta mot kloxacillin. Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

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 500-1000 bärare utveckla leverskada. Följaktligen är det positiva prediktiva värdet av att testa för allel HLA-B*5701 med avseende på leverskada mycket lågt (0,12 %) och rutinmässig screening för denna allel rekommenderas inte.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande 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

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 Flucloxacillin EQL Pharma 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 (färgämne E171)
hypromellos (E464)
makrogol (E1521)
paraffin.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

500 mg: 28 och 30 tabletter i plastburk av HDPE
750 mg: 30 och 105 tabletter i plastburk av HDPE
1 g: 21, 28, 30 och 75 tabletter i plastburk av HDPE

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

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 64603
750 mg: 64604
1 g: 64605

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-08-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-08