

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Heracillin 50 mg/ml pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller flukloxacillinmagnesiumoktahydrat motsvarande flukloxacillin 50 mg.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml oral suspension innehåller 550 mg sackaros, 5 mg natriumbensoat och 2,1 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension.

Heracillin pulver till oral suspension är ett vitt till nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Heracillin används när stafylokocketiologi misstänks eller verifierats:

Hud- och mjukdelsinfektioner.

Infektioner i leder och skelett samt lungor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Barn:

Infektioner i lungor samt hud- och mjukdelsinfektioner.

30-50 mg/kg kroppsvikt och dygn.

Doseringsexempel

Vikt	Dygnsdosering
------	---------------

Oral suspension 50 mg/ml (5 ml=250 mg flukloxacillin)

< 5 kg	1,25 ml x 2-3
--------	---------------

5-10 kg	2,5 ml x 3
---------	------------

10-15 kg	4 ml x 3
----------	----------

15-20 kg	5 ml x 3
----------	----------

20-30 kg	6 ml x 3
----------	----------

30-40 kg	10 ml x 3
----------	-----------

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.

Heracillin ger bäst effekt om läkemedlet tas mellan måltiderna.

Heracillin pulver till oral suspension ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

Ett helt glas vatten (250 ml) ska drickas efteråt för att minska risken för smärta i matstrupen (se avsnitt 4.8). Patienterna ska inte lägga sig ner omedelbart efter att ha tagit Heracillin.

Heracillin oral suspension är en vattensuspension, i första hand avsedd för barn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot penicillin 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).

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.

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 av flukloxacillin och paracetamol rekommenderas noggrann övervakning för att upptäcka uppkomsten av syra-basstörningar, 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).

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Detta läkemedel innehåller 550 mg socker per ml. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus.

Noggrann och regelbunden tandborstning/tandskötsel är viktig.

Detta läkemedel innehåller 5 mg natriumbensoat (E211) per ml. Bensoater kan p.g.a. bortträngning (displacement) från albumin medföra en ökning av bilirubinemi, vilket kan öka neonatal gulsot som kan utvecklas till kärnikterus (ickekonjugerat bilirubin som ansamlas i hjärnvävnad).

Detta läkemedel innehåller 2,1 mg natrium per ml. Vid höga doser bör WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag för natrium (2 gram natrium för vuxna) beaktas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Heracillin 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 ge högre serumkoncentrationer av flukloxacillin under längre tid.

Försiktighet bör iakttas 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 (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 passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Heracillin kan användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Heracillin 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: Vanliga (>1/100, <1/10); Mindre vanliga (>1/1000, <1/100); Sällsynta (>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	Eosinofili.
	Sällsynta	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	Illamående, diarré
	Ingen känd frekvens	

		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. AGEP – akut generaliserad exantematisk pustulos (se avsnitt 4.4)

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, elektrolytrubbningar, 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 den tid 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 <i>Clostridium difficile</i>

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 isoxazolylpenicilliner (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 isoxazolylpenicilliner 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 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

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 isoxazoly-penicillinerna ger Heracillin 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

Pulver till 1 ml oral suspension innehåller:

Sackarinnatrium, sackaros ca 550 mg, citronsyra, natriumcitrat, natriumbensoat (E 211), xantangummi, smakämnen (blodapelsin, tuttifrutti, mentol).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Pulver till oral suspension: 2 år.

Färdigberedd oral suspension är hållbar 14 dygn vid 2°C-8°C (i kylskåp).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd suspension, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska 100 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Suspensionen levereras till apotek som pulver till oral suspension och färdigbereds på apoteket genom att 61 g renat vatten tillsätts till pulvret.

Suspensionen ska omskakas före varje dosering.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10822

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 september 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 01 januari 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-08