

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flucloxacillin Orion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Flucloxacillin Orion 750 mg kalvopäällysteiset tabletit
Flucloxacillin Orion 1 g kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää flukloksasilliinatriummonohydraattia määrän, joka vastaa 500 mg:aa, 750 mg:aa tai 1 g:aa flukloksasilliinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Flucloxacillin Orion 500 mg: yksi tabletti sisältää 28 mg natriumia.
Flucloxacillin Orion 750 mg: yksi tabletti sisältää 42 mg natriumia.
Flucloxacillin Orion 1 g: yksi tabletti sisältää 56 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

500 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 'Y' ja toiselle puolelle '0' ja '5', joiden välissä on jakourre. 17,4 x 8,1 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

750 mg tabletti: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 'Y' ja toiselle puolelle '0' ja '6', joiden välissä on jakourre. 20,4 x 8,4 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

1g tabletti:

Valkoinen tai lähes valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 'T' ja toiselle puolelle jakourteen eri puolille '6' ja '3'. 9,8 x 21,3 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flucloxacillin Orion on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon, jos kyseessä on tai epäillä olevan stafylokokki-infektio:

- Iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Luu- ja nivelinfektiot ja keuhkoinfektiot, esim. keuhkokuume, kroonisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen.

Bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Iho- ja pehmytkudosinfektiot

750–1 000 mg kolmesti vuorokaudessa.

Luu- ja nivelinfektiot

1 000–1 500 mg kolmesti vuorokaudessa. Tarvittaessa (kuten osteomyeliitti- ja osteiittitapauksissa) annos voidaan suurentaa määrään 6 000 mg jaettuna 3–6 annokseen.

Krooninen stafylokokkiosteomyeliitti: 1 500 mg kolmesti vuorokaudessa 6 kuukauden ajan.

Keuhkoinfektiot

Jos potilaan tila kohenee parenteraalisen hoidon jälkeen, infektion hoitoa voidaan jatkaa 750 mg:n flukloksasilliiniannoksella kolmesti vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Keuhkoinfektiot ja iho- ja pehmytkudosinfektiot

30–50 mg/kg/vrk.

Esimerkkiannos:

40 kg: yksi 500 mg:n tabletti kolmesti vuorokaudessa.

50 kg: kuten aikuisilla (750–1 000 mg kolmesti vuorokaudessa).

Luu- ja nivelinfektiot ja vaikeat keuhko-, iho- ja pehmytkudosinfektiot

Yli 2-vuotiailla lapsilla vuorokausiannos voidaan kaksinkertaistaa (60–100 mg/kg/vrk).

Antotapa

Flucloxacillin Orion vaikuttaa parhaiten aterioiden välillä otettuna.

Flucloxacillin Orion -tablettien syljenkestävä päällyste suojaa suontelon ja nielun normaaliflooraa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, penisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon alussa esiintyvä kuumeinen yleistynyt eryteema, johon liittyy märkärakkuloita, voi olla akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oire (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos AGEP diagnosoidaan, flukloksasilliini on lopetettava ja myöhempi flukloksasilliinin anto on vasta-aiheista.

Penisilliinien ja kefalosporiinien kesken voi esiintyä ristiallergiaa.

Flukloksasilliinin aiheuttaman maksatulehduksen ja kolestaattisen ikteruksen riski on suurempi iäkkäämmillä potilailla ja potilailla, joilla on maksasairaus tai jotka käyttävät flukloksasilliinia pidempiä aikoja. Näillä potilailla maksatapahtumat voivat olla vaikeita, ja joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu kuolemia (ks. kohta 4.8). Oireet voivat ilmaantua viiveellä jopa 2 kuukautta flukloksasilliinihoidon päättymisen jälkeen.

Clostridium difficile -mikrobin aiheuttamaa ripulia/pseudomembranoottista koliittia saattaa esiintyä. Tästä syystä potilaita on seurattava tarkoin, jos heillä on ripulia.

Flukloksasilliinin ja parasetamolin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta, koska suurentuneen anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin (HAGMA:n) riski on suurentunut.

HAGMAN riski on suurentunut etenkin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sepsis tai aliravitsemus, varsinkin jos parasetamolista käytetään enimmäisannoksia päivittäin.

Flukloksasilliinin ja parasetamolien samanaikaisen annon jälkeen suositellaan tiivistä seurantaa, jotta voidaan havaita happo-emästasapainon häiriöiden (etenkin HAGMAN) ilmaantuminen. Tutkimuksissa on seurattava myös virtsan 5-oksoproliniinia.

Jos flukloksasilliiniä jatketaan parasetamolien lopettamisen jälkeen, potilasta on syytä seurata HAGMAN merkkien varalta, koska on mahdollista, että flukloksasilliini ylläpitää HAGMAN kliinistä kuvaa (ks. kohta 4.5).

Yksi 500 mg tabletti tätä lääkevalmistetta sisältää 1.2 mmol (28 mg) natriumia, yksi 750 mg tabletti tätä lääkevalmistetta sisältää 1.8 mmol (42 mg) natriumia ja yksi 1 g tabletti tätä lääkevalmistetta sisältää 2,4 mmol (56 mg) natriumia. Valmisteen natriumsisältö on huomioitava, jos potilaan on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkkeiden yhteiskäyttö Flucloxacillin Orion -valmisteen kanssa voi vaatia annosmuutoksen: metotreksaatti ja varfariini.

Yhdelle potilaalle on ilmoitettu kehittyneen toksinen reaktio **metotreksaatile**, kun häntä hoidettiin samanaikaisesti furosemidilla ja V-penisilliinillä. Nämä lääkeaineet ovat orgaanisia happoja, jotka saattavat estää kilpailevasti metotreksaatin eritystä munuaistiehyiden kautta. Epäiltyjä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu myös metotreksaatin ja metslosilliinin sekä amoksisilliinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Varfariinin tehon on ilmoitettu heikentyneen samanaikaisen suun kautta otetun flukloksasilliinihoidon aikana. Mekanismeja ei tunneta.

Probenesidi hidastaa flukloksasilliinin eritystä munuaisteitse, mikä voi suurentaa seerumin flukloksasilliinipitoisuutta pitkällä aikavälillä.

On syytä varovaisuuteen, kun flukloksasilliiniä käytetään samanaikaisesti parasetamolien kanssa, sillä samanaikaiseen käyttöön on liittynyt suurentuneesta anionivajeesta johtuvaa metabolista asidoosia etenkin niillä potilailla, joilla on riskitekijöitä (ks. kohta 4.4.).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että flukloksasilliini ei suurena sikiövaurioiden riskiä. Eläinkokeet eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien riskiin. Flukloksasilliinin käyttöä raskauden aikana voi tarvittaessa harkita, mutta varovaisuutta on noudatettava.

Imetys

Flukloksasilliini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta normaaleita hoitoannoksia käytettäessä ei vaikutuksia imeväisiin pidetä todennäköisinä. Mahdolliset vaikutukset maha-suolikanavan ja suun flooraan ja imeväisen mahdollinen herkistyminen on kuitenkin otettava huomioon. Flukloksasilliinia voi käyttää imetyksen aikana, jos äidille koituva hyöty on imeväiselle koituvaa riskiä suurempi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Flucloxacillin Orion -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai vaikutus on hyvin vähäinen ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset liittyvät maha-suolikanavaan, ja niitä esiintyy noin 5 %:lla hoidetuista potilaista.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	Harvinainen	Pseudomembranoottinen koliitti
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Eosinofilia
	Harvinainen	Agranulosytoosi, neutropenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin harvinainen	Markkinoille tulon jälkeen kertynyt kokemus: hyvin harvoja tapauksia suurentuneesta anionivajeesta johtuvasta metabolisesta asidoosista, kun flukloksasilliiniä käytetään samanaikaisesti parasetamolin kanssa, yleensä silloin, kun potilaalla on riskitekijöitä (ks. kohta 4.4.).
Hermosto	Tuntematon	Heitehuimaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, ripuli
	Tuntematon	Vatsakipu, oksentelu
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksavaurio ¹⁾ , hepatiitti, kolestaattinen ikterus (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Eksanteema
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma
	Harvinainen	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
	Hyvin harvinainen	Kutina
	Tuntematon	AGEP – akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4)

Suuontelossa ja sukupuolielinten alueella saattaa esiintyä sienten liikakasvua.

¹⁾ Maksavaurio

On näyttöä siitä, että flukloksasilliinin aiheuttaman maksavaurion riski kasvaa henkilöillä, joilla on HLA-B*5701-alleeli. Tästä vahvasta yhteydestä huolimatta maksavaurio kehittyy vain 1 kantajalle 500–1 000:sta. Tämän vuoksi positiivisen HLA-B*5701-alleelitestin ennustearvo maksavaurion suhteen on hyvin pieni (0,12 %) eikä tämän alleelin rutiiniseulontaa suositella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Suuret annokset ovat yleensä hyvin siedettyjä. Akuutteja reaktioita esiintyy lähinnä yliherkillä potilailla.

Oireet

Toksiset reaktiot, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, elektrolyyttihäiriöt, tajunnantason aleneminen, lihasten nykiminen, myoklonus, kouristukset, kooma, hemolyytiset reaktiot, munuaisten vajaatoiminta ja asidoosi. Poikkeustapauksissa saattaa ilmetä anafylaktinen sokki 20–40 minuutin kuluessa.

Hoito

Tarvittaessa mahahuuhtelu ja lääkehiiltä. Oireenmukainen hoito. Vaikeissa tapauksissa hemoperfuusio tai hemodialyysi.

Anafylaktisen reaktion hoito: 0,1–0,5 mg adrenaliinia hitaasti laskimoon, 200 mg hydrokortisonia laskimoon, mahdollisesti 25 mg prometatsiinia laskimoon, nesteytys, asidoosin korjaus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, beetalaktamaasiresistentit penisilliinit, ATC-koodi: J01CF05

Vaikutusmekanismi

Flukloksasilliini kuuluu penisillinaasia kestävien (isoksatsolyyli-) penisilliinien ryhmään. Ne tehoavat beetalaktamaasia tuottaviin stafylokokkeihin. Flukloksasilliini estää bakteerien soluseinämäsynteesiä ja vaikuttaa bakterisidisesti.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Flukloksasilliinin antibakteerinen teho korreloi parhaiten MIC-arvon ylittävän antibioottipitoisuuden keston kanssa.

Resistenssimekanismi

Resistenssi isoksatsolyylipenisillineille (ns. metisilliiniresistenssi) johtuu muutoksesta bakteerin tuottamassa proteiinissa, johon penisilliini sitoutuu. Beetalaktaamiryhmän lääkeaineiden (penisilliinit ja kefalosporiinit) välillä esiintyy ristiresistenssiä. Metisilliiniresistentit stafylokokit ovat yleensä resistenttejä kaikille beetalaktaamiantibioteille.

Herkkyyismäärittelyjen raja-arvot

EUCAST-toimikunnan (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) flukloksasilliinille määrittelemät MIC-raja-arvot (versio 1.1).

Bakteerilajit	Herkkyyusraja-arvot (MIC, mg/l)	
	Herkkä ≤	Resistentti >
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,12	0,12
<i>Streptococcus</i> , ryhmät A, B, C- ja G ¹⁾	0,25	0,25

¹⁾ Beetahemolyyttisten A-, B-, C- ja G-streptokokkien herkkyys beetalaktaamille voidaan päätellä niiden herkkyydestä penisilliinille.

Antibakteerinen kirjo

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys tietyissä mikrobilajeissa voi vaihdella alueen ja ajan mukaan, ja paikalliset resistenssitiedot ovat toivottavia erityisesti vaikeita infektiota hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen resistenssitilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joissakin infektiotyypeissä.

Yleisesti herkät lajit	<i>Staphylococcus aureus</i> , metisilliinille herkkä <i>Streptococcus</i> , varsinkin ryhmät C ja G <i>Streptococcus pyogenes</i>
Lajit, joissa hankinnainen resistenssi voi olla ongelma	Koagulaasinegatiiviset stafylokokit
Resistentit mikrobit	Metisilliiniresistentit stafylokokit Enterokokit Gramnegatiiviset bakteerit Anaerobiset bakteerit <i>Clostridium difficile</i>

Streptokokit ja pneumokokit ovat herkempiä bentsyylipenisilliinille (G-penisilliini) ja fenoksimetyylipenisilliinille (V-penisilliini) kuin flukloksasilliinille.

Maksavaurio

On näyttöä siitä, että flukloksasilliinin aiheuttaman maksavaurion riski kasvaa henkilöillä, joilla on HLA-B*5701-alleeli. Tästä vahvasta yhteydestä huolimatta maksavaurio kehittyy vain 1 kantajalle 500–1 000:sta. Tämän vuoksi positiivisen HLA-B*5701-alleelitestin ennustearvo maksavaurion suhteen on hyvin pieni (0,12 %) eikä tämän alleelin rutiiniseulontaa suositella.

5.2 Farmakokineetiikka

Flukloksasilliini imeytyy hyvin suun kautta annettuna. Anto aterian yhteydessä heikentää imeytymistä. Flukloksasilliinin biologinen puoliintumisaika seerumissa on noin 80–90 minuuttia, ja se sitoutuu seerumin proteiineihin 94–95-prosenttisesti. Penisilliinaasia kestävästä (isoksatsolyyli-) penisilliinistä flukloksasilliinilla on suurin seerumin vapaan (ei proteiineihin sitoutuneen) lääkeaineen osuus. Flukloksasilliini eliminoituu pääasiassa munuaistiehe glomerulussuodatuksen ja munuaistiehyiden kautta tapahtuvan erityksen kautta. Noin 50–55 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan 6 tunnin kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaikki turvallisuusarvioinnin kannalta oleelliset prekliiniset tiedot on jo esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Magnesiumstearaatti

Povidoni

Kroskarmelloosinatrium

Selluloosa, mikrokiteinen

Kalvopäällyste:

Titaanidioksidi

Hypromelloosi

Makrogolit

Parafiini, kevyt, nestemäinen

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, polypropeenisoljii ja suuaukon sinettisuoja, kuivatusaine.

500 mg kalvopäällysteiset tabletit: 30, 50 ja 100 tablettia.

750 mg kalvopäällysteiset tabletit: 20, 30, 50 ja 100 tablettia.

1 g kalvopäällysteiset tabletit: 21, 30, 50 ja 75 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

500 mg: MTnr 28581

750 mg: MTnr 28582

1 g: MTnr 33657

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

500 mg ja 750 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. huhtikuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. helmikuuta 2016

1 g:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. kesäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (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–1000 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 tablett har en salivresistent dragering för att skona normalfloran i munhåla och svalg.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, 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).

500 mg tablettarna innehåller 1,2 mmol (28 mg) natrium per tablett, 750 mg tablettarna innehåller 1,8 mmol (42 mg) natrium per tablett och 1 g tablettarna innehåller 2,4 mmol (56 mg) natrium per tablett. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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.).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Kliniska data talar för att flukloxacillin inte medför ökad risk för fosterskada. Djurstudier visar inte på medfödda missbildningar. Användning av flukloxacillin kan övervägas under graviditet, om nödvändigt, men ska ske med försiktighet.

Amning:

Flukloxacillin passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på det ammade barnet vid terapeutiska doser synes osannolik. Men en potentiell påverkan på magtarm- och munfloran liksom möjlig sensibilisering av barnet bör dock övervägas. Flucloxacillin kan användas under amning om nytta för modern överväger riskerna för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Flucloxacillin 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.)
Nervsystemet	Ingen känd frekvens	Yrsel
Magtarmkanalen	Vanliga Ingen känd frekvens	Illamående, diarré. Buksmärtor, kräkningar
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.

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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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, acidiskorrektion.

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 cellväggsyntes och effekten är baktericid.

PK/PD förhållande

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

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.

Brytpunkter resistensbestämning

MIC-brytpunkter för flukloxacillin enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) version 1.1

Bakterie	Brytpunkter resistensbestämning (MIC) mg/l	
	Känsliga ≤	Resistenta >
<i>Staphylococcus</i> spp.	0.12	0.12
<i>Streptokocker</i> grupp A, B, C och G 1)	0.25	0.25

¹⁾ Betalaktamkänsligheten för beta-hemolytiska streptokocker grupp A, B, C och G framgår av penicillinkänsligheten.

Antibakteriellt spektrum

Prevalensen av förvärvad 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> , methicillinkänsliga Streptokocker särskilt grupp C och G och <i>Streptococcus pyogenes</i>
Arter för vilket förvärvad resistens kan vara ett problem.	Koagulasnegativa stafylokocker

Resistenta organismer	Methicillinresistenta staphylokokker 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 isoxazolyl-penicillinerna 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 induktionstättningsliner, 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

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: MTnr 28581

750 mg: MTnr 28582

1 g: MTnr 33657

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

500 mg och 750 mg:

Datum för det första godkännandet: 1 april 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 4 februari 2016

1 g:

Datum för det första godkännandet: 27 juni 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.7.2020