

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 flukloksasilliininatrimonohydraattia 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.

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 jakouurre. 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 jakouurre. 20,4 x 8,4 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

1 g tabletti:

Valkoinen tai lähes valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 'T' ja toiselle puolelle '6' ja '3', joiden välissä on jakouurre. 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 -tabletit on otettava vähintään tuntia ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen.

Tablettien kanssa on juotava täysi (250 ml) lasillinen vettä ruokatorven kivun riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.8).

Potilas ei saa mennä makuulle heti Flucloxacillin Orion -valmisteen ottamisen jälkeen.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys 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 (HAGMAN) 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 parasetamolin samanaikaisen annon jälkeen suositellaan tiivistä seurantaa, jotta voidaan havaita happo-emästasapainon häiriöiden (etenkin HAGMAN) ilmaantuminen. Tutkimuksissa on seurattava myös virtsan 5-oksoprolinia.

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

Flukloksasilliinin käytön yhteydessä voi ilmaantua (mahdollisesti hengenvaarallistakin) hypokalemiaa etenkin suuria annoksia käytettäessä. Flukloksasilliinin aiheuttama hypokalemia voi olla resistentti kaliumlisäille. Kaliumpitoisuutta suositellaan seurattavan säännöllisin mittauksin suuriannoksisen flukloksasilliinihoidon aikana. Tämä riski on muistettava myös silloin, kun flukloksasilliinihoitoon yhdistetään hypokalemiaa aiheuttavia diureetteja tai jos potilaalla on muita hypokalemian kehittymisen riskitekijöitä (kuten aliravitsemustila tai munuaistiehyiden toimintahäiriö).

Apuaineet

500 mg:n tabletti sisältää 28 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 1,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

750 mg:n tabletti sisältää 42 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 2,1 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

1 g:n tabletti sisältää 56 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 2,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Valmisteen natriumisisältö on huomioitava, jos potilaan on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdelle potilaalle on ilmoitettu kehittyneen toksinen reaktio **metotreksaatille**, 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. Mekanismia ei tunneta.

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

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

Flukloksasilliinin (CYP450-induktori) on ilmoitettu alentavan merkittävästi plasman

vorikonatsolipitoisuuksia. Jos flukloksasilliinin ja vorikonatsolin samanaikaista antoa ei voida välttää, on seurattava vorikonatsolin tehon mahdollista häviämistä (esim. lääkeainepitoisuuden seurannan avulla); vorikonatsoliannoksen suurentaminen voi olla tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että flukloksasilliini ei suurena sikiövaurioiden riskiä. Eläinkokeet eivät viittaa synnyntäisten 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. Flukloksasilliiniä voi käyttää imetyksen aikana, jos äidille koitua 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 esiintyvyyden arviointiin).

| | | |
|-------------------------------|-------------------|---|
| Infektiot | Harvinainen | Pseudomembranoottinen koliitti |
| Veri ja imukudos | Melko harvinainen | Eosinofilia |
| | Harvinainen | Agranulosytoosi, neutropenia |
| Immuunijärjestelmä | Harvinainen | Anafylaktiset reaktiot |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | 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.). |
| | Tuntematon | Hypokalemia |
| Hermosto | Tuntematon | Heitehuimaus |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Pahoinvointi, ripuli |
| | Tuntematon | Vatsakipu, oksentelu, ruokatorven kipu ja muut |

| | | |
|--------------------------|-------------------|---|
| | | sihen liittyvät tapahtumat ²⁾ |
| Maksa ja sappi | Harvinainen | Maksavaurio ¹⁾ , hepatiitti, kolestaattinen ikterus (ks. kohta 4.4) |
| Iho ja ihonalainen kudus | 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.

²⁾ Ruokatorvitulehdus, ruokatorven polttelu, kurkun ärsytys, suunielun kipu tai suukipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 isoksatsolyylipenisilliineille (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 | Herkkyyserajat (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 herkkydestä penisilliinille.

Antibakteerinen kirjo

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

| | |
|---|--|
| 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 Farmakokinetiikka

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. Penisillinaasia kestävästä (isoksatsolyyli-) penisilliinistä flukloksasilliinilla on suurin seerumin vapaan (ei proteiineihin sitoutuneen) lääkeaineen osuus. Flukloksasilliini eliminoituu pääasiassa munuaistehitse 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 pakkauskoost

HDPE-purkki, polypropeenisoljlin ja suuaukon sinettisuojaus, 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 pakkauskoost ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.5.2023

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.

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 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).

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 (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. 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. Flukloxacillin kan användas under amning om nytta för modern överväger riskerna för barnet.

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 |
| 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 (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, 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 isoxazolylicillin (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 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> , methicillinkänsliga 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 isoxazolylicillinerna ger flukloxacillin den högsta andelen av fritt (icke proteinbundet) penicillin i serum. Elimineringen 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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande 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

Datum för den senaste förnyelsen: 4 november 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.5.2023