FASS

Heracillin®

Viatris

Filmdragerad tablett 500 mg

(Vit, avlång, med brytskåra på ena sidan, 8 x 17 mm.)

Betalaktamasresistenta penicilliner

Aktiv substans:

Flukloxacillin

ATC-kod:

J01CF05

Läkemedel från Viatris omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Heracillin® filmdragerad tablett 125 mg och 500 mg;

Heracillin filmdragerad tablett 1 g

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-09.

Indikationer

Heracillin används när stafylokocketiologi misstänks eller verifierats:

Hud- och mjukdelsinfektioner.

Infektioner i leder och skelett samt lungor.

Kontraindikationer

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

Dosering

Alla doseringar kan inte uppnås med denna styrka. Andra styrkor av Heracillin kan vara mer lämpliga, se doseringsexemplen.

Vuxna:
Hud- och mjukdelsinfektioner
1 g 3 gånger per dygn.

Infektion i leder och skelett
1-1,5 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.

Barn:
Infektion i lungor samt hud- och mjukdelsinfektioner
30-50 mg/kg kroppsvikt och dygn.

Doseringsexempel:
20 kg: 2 tabletter 125 mg 3 gånger per dygn.

30 kg: 3 tabletter 125 mg 3 gånger per dygn
40 kg: 4 tabletter 125 mg 3 gånger per dygn (eller 1 tablett 500 mg 3 gånger per dygn).
≥ 50 kg: som 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.

Administreringssätt

Heracillin ger bäst effekt om läkemedlet tas mellan måltiderna.

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

Heracillin 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 Biverkningar).
Patienterna ska inte lägga sig ner omedelbart efter att ha tagit Heracillin.

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 Biverkningar).

Uppkomst av ett febrilt generaliserat erytem i samband med pustler vid behandlingsstart kan vara ett symtom på akut generaliserad exantematisk pustulos (AGEP) (se avsnitt Biverkning ar). 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 Interaktioner).

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).

125 mg tabletten innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.
500 mg tabletten innehåller 29 mg natrium, motsvarande 1,5% av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
1 g tabletten innehåller 58 mg natrium, motsvarande 3 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag.
Detta bör tas i beaktande vid behandling av patienter som ordinerats saltfattig kost.

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 leda till 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 Varningar och försiktighet).

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.

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.

Trafik

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

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).

Infektioner och Infestationer	Sällsynta	Pseudomembranös kolit.
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Eosinofili.
	Sällsynta	Agranulocytos.
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner.
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hypokalemi
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Yrsel.
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, diarré.
	Ingen känd frekvens	Buksmärtor, kräkningar. smärta i matstrupen och relaterade biverkningar[1]
*Lever och gallvägar**	Sällsynta	Leverpåverkan av oftast blandad kolestatisk-hepatocellullär typ.
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Exantem.
	Mindre vanliga	Urtikaria.
	Mycket sällsynta	Klåda.
	Ingen känd frekvens	AGEP- akut generaliserad exantematisk pus

		tulos (se avsnitt Varningar och försiktighet)

[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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet.)

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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, acidos.
I undantagsfall kan anafylaktisk chock inträffa inom 20-40 minuter.

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

Farmakodynamik

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	*Staphylococcus aureus* och koagulasnegativa stafylokocker inklusive betalaktamasproducerande stammar Streptokocker och pneumokocker
Resistenta	Meticillinresistenta stafylokocker Enterokocker Gramnegativa bakterier *Clostridium difficile*

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.

Farmakokinetik

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 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.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 tablett innehåller flukloxacillinnatriummonohydrat motsvarande flukloxacillin 125 mg, 500 mg respektive 1 g.

Hjälpämne med känd effekt:
125 mg tablett innehåller 6 mg natrium per tablett.
500 mg tablett innehåller 29 mg natrium per tablett.
1 g tablett innehåller 58 mg natrium per tablett.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: Magnesiumstearat, povidon, kroskarmellosnatrium, mikrokristallin cellulosa.
Filmdragering: Titandioxid (färgämne E171), hypromellos, makrogol, paraffin.

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

125 mg, 500 mg: 2 år.
1 g: 3 år.

Tabletter i tryckförpackning (endos) har hållbarhet begränsad till 6 månader efter det att ytterpåsen av aluminium har öppnats.

Särskilda förvaringsanvisningar

125 mg, 500 mg: inga särskilda förvaringsanvisningar.
1 g tablett: Förvaras vid högst 30 ºC.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

125 mg: Vit, avlång tablett, 5,2 x 10 mm.
500 mg: Vit, avlång, med brytskåra på ena sidan, 8 x 17 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora delar.

1 g: Vit, elliptisk, tablett med brytskåra och märkt med $\frac{A}{HA}$ på ena sidan, 9,6 x 21 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora delar.

Förpackningsinformation

HERACILLIN®
Filmdragerad tablett 125 mg (Vit, avlång tablett, 5,2 x 10 mm.)
30 styck burk, 147:43, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Filmdragerad tablett 500 mg (Vit, avlång, med brytskåra på ena sidan, 8 x 17 mm.)
30 styck burk, 178:04, F, Övriga förskrivare: tandläkare
50 styck burk, 310:24, F, Övriga förskrivare: tandläkare
100 styck burk, 312:49, F, Övriga förskrivare: tandläkare
98 x 1 styck blister (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

HERACILLIN
Filmdragerad tablett 1 g Vit, elliptisk, tablett med brytskåra och

märkt med A/HA på ena sidan, 9,6 x 21 mm.
21 tablett(er) burk, 135:32, F, Övriga förskrivare: tandläkare
30 tablett(er) burk, 207:14, F, Övriga förskrivare: tandläkare
75 tablett(er) burk, 443:45, F, Övriga förskrivare: tandläkare