

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Penomax 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
Penomax 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää pivmesillinaamihydrokloridia 200 mg.
Yksi tabletti sisältää pivmesillinaamihydrokloridia 400 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Penomax 200 mg kalvopäällysteiset tabletit: [Koko: 9,6 mm]

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”F” ja toiselle puolelle ”48”.

Penomax 400 mg kalvopäällysteiset tabletit: [Koko: 17,23 x 8,14 mm]

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, viistoreunainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”T” ja toiselle puolelle ”64”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Komplisoitumattomat alempien virtsateiden infektiot.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja nuoret:

Aikuisten tavanomainen annos on 200 mg–400 mg:aa kolmesti vuorokaudessa.

Yli 5-vuotiaat lapset:

200 mg:aa kolmesti vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat:

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat:

Tavanomaisten annosten muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat:

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Antotapa

Tabletit on otettava vähintään puolen vesilasillisen kera istuen tai seisten. Jos tabletti juuttuu ruokatorveen, tabletin pitkittynyt kosketus ruokatorven limakalvoon voi aiheuttaa ärsytystä ja haavaumia.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys penisilliineille tai kefalosporiineille
- Tilat, jotka heikentävät ruokatorven läpikulkua, esim. ruokatorven striktuurat ja/tai ruoansulatuskanavaa kaventavat muutokset, koska tabletin pitkittynyt kosketus ruokatorven limakalvoon voi aiheuttaa ärsytystä ja haavaumia
- Potilaat, joilla on perinnöllinen aineenvaihdunnan häiriötila kuten karnitiinin kuljettajaproteiinin puutos tai orgaaninen asiduria kuten metyyliamoniyhappovirtsaisuus tai propionihappoverisyys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ristiallergiaa muiden penisilliinijohdannaisien tai kefalosporiinien kanssa ei ole osoitettu. Tästä huolimatta ristiallergian riski on olemassa (ks. kohta 4.3).

Karnitiinin pitoisuuden alenemisriskin vuoksi (ks. kohta 5.2) pivmesillinaamia on käytettävä varovasti sellaisilla potilailla, joilla tiedetään olevan karnitiinin puutostila, epävakaa diabetes mellitus tai epänormaalin pieni lihasmassa. Karnitiinivajeen oireita ovat muun muassa lihassäryt, väsymys ja sekavuus.

Pitkäaikaista (yli kolme viikkoa kestäväää) tai usein toistuvaa hoitoa pitää välttää.

Samanaikaista hoitoa valproaattilla tai muilla lääkkeillä, joista vapautuu pivaliinihappoa, pitää välttää karnitiinin lisääntyneen erityksen riskin vuoksi (ks. kohta 4.5).

Penomax-valmistetta ei saa käyttää potilailla, joilla on porfyria, sillä pivmesillinaamin on todettu liittyvän äkillisiin porfyriakohtauksiin.

Clostridium difficile -bakteerin aiheuttamaa ripulia tai pseudomembranoottista koliittia saattaa ilmetä. Tämän vuoksi potilaita, joilla on ripuli, on seurattava tarkasti. Jos valmisteen käytön aikana tai sen jälkeen ilmenee ripulia, on huomioitava pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus ja ryhdyttävä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin.

Vastasyntyneiden seulontatutkimuksiin kohdistuvat vaikutukset: pivmesillinaamin käyttö juuri ennen synnytystä saattaa antaa vastasyntyneelle väärän positiivisen tuloksen veren isovaleerihappopitoisuuden osalta vastasyntyneeltä otetussa seulontatutkimuksessa. Tämä saattaa johtua pivaloyylikarnitiinin muodostumisesta, mikä viittaa isovaleryylikarnitiinin esiintymiseen. Siksi on suositeltavaa tehdä toinen seulontatutkimus niistä vastasyntyneiden näytteistä, joista on saatu väärä positiivinen tulos veren isovaleerihappopitoisuuden osalta, jos löydösten epäillään olevan pivmesillinaamiin liittyvä väärä positiivinen tulos (ks. kohta 4.6).

Koska lääkeaine voi aiheuttaa haavaumia ruokatorvessa, tablettien kanssa tulee nauttia vähintään puoli lasillista nestettä. Penomax-tabletit on otettava mieluiten aterian yhteydessä vatsaoireiden välttämiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen penisilliinin käyttö saattaa vähentää metotreksaatin poistumista elimistöstä. Jos samanaikainen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, metotreksaatin määrää on seurattava tarkasti.

Probenesidi vähentää penisilliinien eritystä ja lisää siksi antibiootin määrää veressä.

Bakteriostaattisten valmisteiden, kuten erytromysiinin tai tetrasykliinin, samanaikainen käyttö saattaa haitata penisilliinien bakterisidistä vaikutusta.

Karnitiinin puutoksen riski saattaa lisääntyä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti pivmesillinaamia ja valproaattia tai muita lääkkeitä, joista vapautuu pivaliinihappoa (ks. kohta 4.4). Samanaikaista käyttöä pitää välttää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevista naisista on saatu kohtalainen määrä tietoja (yli 1 000 raskaudesta), jotka osoittavat, ettei epämuodostumia eikä toksisuutta sikiöllä tai vastasyntyneellä ole havaittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu reproduktiivista toksisuutta. Pivmesillinaamia voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu vastasyntyneiden seulontatutkimusten vääristä positiivisista tuloksista, jotka viittaavat veren isovaleerihapon esiintymiseen. Pivmesillinaamin käyttö juuri ennen synnytystä saattaa antaa vastasyntyneelle väärän positiivisen tuloksen veren isovaleerihappopitoisuuden osalta vastasyntyneeltä otetussa seulontatutkimuksessa (ks. kohta 4.4).

Imetys

Mesillinaamia erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta normaaleita hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin. Pivmesillinaamia voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen liittyviä kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty. Prekliinisessä tutkimuksessa valmisteella ei havaittu olevan vaikutusta rottien hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pivmesillinaamilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli sekä erilaiset ihoreaktiot ovat yleisimpiä ilmoitettuja haittavaikutuksia.

Yksittäisiä tapauksia anafylaktisia reaktioita, verisolunmäärien muutoksia ja maksan toiminnan häiriöitä on raportoitu.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)
Veri ja imukudos		Trombosyto- penia		Leukopenia
Immuuni- järjestelmä		Anafylaktiset reaktiot		

Infektiot	Vulvo-vaginaalinen mykoottinen infektio	<i>Clostridium difficile</i> -bakteerin aiheuttama koliitti		Candidan aiheuttamat superinfektiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Pienentynyt karnitiini-pitoisuus	Karnitiini-vajauksen aiheuttamat oireet	
Hermosto		Päänsärky, Huimaus		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus (vertigo)		
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli, pahoinvointi	Oksentelu, Vatsakipu, Dyspepsia, Ruokatorven haavaumat, Ruokatorven tulehdus, Suun haavauma		
Maksa ja sappi		Epänormaali maksan toiminta		
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma*, Urtikaria, Kutina		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys		Lääkekuume

* Erilaisia ihottumia, kuten erytematoottista, makulaarista ja makulopapulaarista ihottumaa on raportoitu.

Beetalaktaamiantibioottien luokkahaittavaikutukset:

- lievä ASAT-, ALAT-, alkaalinen fosfataasi-, ja bilirubiini-arvojen ohimenevä kohoaminen
- neutropenia
- eosinofilia.

Pediatriset potilaat

Rajallisten tietojen perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden otaksutaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Liian suuret annokset aiheuttavat todennäköisesti pahoinvointia, oksentelua ja gastriittia. Hoito tulee

rajata oireenmukaisiin ja elintoimintoja ylläpitäviin toimenpiteisiin. Akuutit reaktiot johtuvat yleisimmin yliherkkyydestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Laajakirjoiset penisilliinit, ATC-koodi: J01CA08

Vaikutusmekanismi

Pivmesillinaami on inaktiivinen aihiolääke, joka hydrolysoituu nopeasti aktiiviseen muotoon mesillinaamiksi, joka on 6-aminopenisillaanin hapon amidinopenisillinaattijohdannainen. Mesillinaami on kapeakirjoinen beetalaktaamiantibiootti. Mesillinaami estää soluseinämän synteesiä sitoutumalla PBP-2:een gram-negatiivisissa bakteereissa. Täten vaikutuksen kohde bakteerin soluseinämässä poikkeaa muista penisillineistä. Muiden beetalaktaamien tapaan mesillinaamin vaikutus on pääasiassa bakteereja tuhoava. Mesillinaamin antibioottinen vaikutus kohdistuu ensisijaisesti gram-negatiivisiin bakteereihin. Mesillinaamin ja muiden beetalaktaamien yhdistelmällä on osoitettu olevan synergistinen vaikutus *Enterobacteriaceae*-kantoihin.

Pivmesillinaamilla on vain vähäinen vaikutus terveen ihon, suun, suoliston ja vaginan mikroflooraan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Antibakteerinen teho määräytyy sen mukaan, kuinka pitkän aikaa vapaa pitoisuus seerumissa tai virtsassa on suurempi kuin MIC-arvo.

Resistenssimekanismi

Beetalaktamaasit inaktivoivat mesillinaamia eriasteisesti.

Koska pivmesillinaami on gram-negatiivisiin bakteereihin tehoava kapeakirjoinen antibiootti, se ei todennäköisesti vaikuta resistenttien bakteerikantojen yleistymiseen. Pivmesillinaamin vaikutus yksinomaan PBP-2:een johtaa vähäiseen ristiresistenssiin muiden beetalaktaamien (penisilliinien ja kefalosporiinien) kanssa. Mesillinaamilla on rajallinen herkkyys useimmille *Enterobacteriaceae* bakteerien tuottamille beetalaktamaaseille (mukaan lukien ESBL).

Enterobacteriaceae bakteerien resistenttiys mesillinaamille voi johtua joidenkin beetalaktamaasien poikkeuksellisen suuresta tuotannosta ja muutoksista penisilliinää sitovissa proteiineissa.

Raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kliiniset MIC –raja-arvot pivmesillinaamille (vain komplisoitumattomat alempien virtsateiden infektiot):

Organismi	Herkkä (mg/l)	Vastustuskykyinen (mg/l)
<i>E. Coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> ja <i>P. mirabilis</i>	≤ 8	> 8

Kliininen teho

Hankittu resistenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektoita hoidettaessa. Tarvittaessa on konsultoitava asiantuntijaa niissä tapauksissa, joissa paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että valmisteen käyttö ainakin jonkin tyyppin infektoissa on kyseenalainen.

Yleisesti herkät lajit:

Gram-negatiiviset mikro-organismit:

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Luonnostaan resistentit lajit:

Gram-positiiviset mikro-organismit:

Enterococcus spp.

*Staphylococcus saprophyticus**

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Gram-negatiiviset mikro-organismit:

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

* *S. saprophyticus* -bakteerin aiheuttamissa virtsatieinfektioissa saavutetaan yleensä kliininen teho, koska mesillinaamin pitoisuus virtsassa on korkea.

Kliininen teho tiettyjä taudinaiheuttajia vastaan

Teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa akuutin komplisoitumattoman kystiitin hoidossa patogeenejä vastaan, jotka olivat herkkiä mesillinaamille *in vitro*. Mesillinaami on beetalaktaami, jolla on kapea vaikutusspektri gram-negatiivisia bakteereja vastaan. Mesillinaami on erittäin aktiivinen *E. coli*-, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* ja *Enterobacter spp.* -bakteereja vastaan. *S. saprophyticus*, jolla on rajallinen herkkyys *in vitro*, on herkkä *in vivo* virtsaan erittyvän suuren mesillinaamipitoisuuden vuoksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Pivmesillinaami imeytyy hyvin (60–80-prosenttisesti) ruoansulatuskanavasta, ja epäspesifiset esteraasit hydrolysoivat sen nopeasti vaikuttavaksi aineeksi (mesillinaami), pivalihapoksi ja formaldehydiksi. Mahassa oleva ruoka ei näytä vaikuttavan merkittävästi imeytymiseen. Mesillinaamin huippupitoisuus plasmassa (noin 2,3 µg/ml) saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua sen jälkeen, kun 200 milligrammaa pivmesillinaamia on otettu suun kautta.

Jakautuminen

Mesillinaami sitoutuu plasman proteiineihin vain 5–10-prosenttisesti.

Eliminaatio

Mesillinaami erittyy pääasiallisesti sellaisenaan virtsaan (noin 50 prosenttia), puoliintumisaika on 1–1,5 tuntia. Erittymistä tapahtuu myös saven kautta.

Pivaliinihappo, jota vapautuu pivmesillinaamin hydrolyysin yhteydessä, erittyy osittain konjugaattina karnitiinin mukana. Karnitiinin kokonaisvarasto vähenee noin 10 prosenttia, kun hoitoa on jatkettu 7–10 päivää suurimmalla suositellulla annoksella pivmesillinaamia (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sellaista merkityksellistä prekliinistä tietoa, jota ei ole jo käsitelty valmisteyhteenvedon muissa osissa, ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:
Hypromelloosi
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

200 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Läpipainopakkaus: 3 vuotta.
Purkki: 3 vuotta.

400 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Läpipainopakkaus: 3 vuotta.
Purkki: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

HDPE-purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

200 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Al/Al-läpipainopakkaus, jossa on läpipainettava päällysfolio. HDPE-purkki ja -korkki. Purkki sisältää kuivausainetta (silikageelipussi).

Läpipainopakkaus: 9, 14, 15, 20, 30 ja 40 tablettia.
Purkki: 9, 14, 15, 20, 30, 40 ja 100 tablettia.

400 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Al/Al- läpipainopakkaus, jossa on läpipainettava päällysfolio. HDPE-purkki ja -korkki. Purkki sisältää kuivausainetta (silikageelipussi).

Läpipainopakkaus: 10, 15 ja 20 tablettia.
Purkki: 10, 15 ja 20 tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

200 mg: 24088
400 mg: 32805

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

200 mg: 29.8.2008 / 18.7.2013

400 mg: 6.8.2015 / 18.6.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.6.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Penomax 200 mg filmdragerade tabletter
Penomax 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg pivmecillinamhydroklorid.
Varje tablett innehåller 400 mg pivmecillinamhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Penomax 200 mg filmdragerade tabletter: [Storlek: 9,6 mm]

Vita till gulvita runda, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta med "F" på ena sidan och "48" på den andra sidan.

Penomax 400 mg filmdragerade tabletter: [Storlek: 17,23 x 8,14 mm]

Vita till gulvita ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med "T" på ena sidan och "64" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Okomplicerad nedre urinvägsinfektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar:

Vanlig dos för vuxna är 200–400 mg 3 gånger dagligen.

Barn över 5 år:

200 mg 3 gånger dagligen.

Äldre:

Dosjustering är inte nödvändigt.

Patienter med njurfunktionsnedsättning:

Dosjustering är inte nödvändigt vid normal dosering.

Patienter med leverfunktionsnedsättning:

Dosjustering är inte nödvändigt.

Administreringsätt

Tabletterna skall intas med minst ett halvt glas vatten i sittande eller stående ställning. Om tablettens fastnar, kan långvarig kontakt med slemhinnan orsaka irritation och sårbildning i matstrupen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot penicillin eller cefalosporin
- Eventuella tillstånd som försämrar passagen genom esofagus, t.ex. esofagusstriktur och/eller obstruktiva förändringar i mag-tarmkanalen, för att långvarig kontakt mellan tablettens och slemhinnan kan orsaka irritation och sårbildning i matstrupen
- Patienter med genetiska metaboliska störningar som karnitin-transportör-brist eller av organisk aciduritet såsom metylmalonsyra-aciduri och propionsyra-acidemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Det är möjligt att korsallergi existerar även om korsallergi med andra penicillinderivat eller cefalosporiner inte har visats (se avsnitt 4.3).

På grund av risken för karnitinbrist (se avsnitt 5.2), ska pivmecillinam användas med försiktighet hos patienter med känd karnitinbrist, instabil diabetes mellitus samt onormalt liten muskelmassa. Symtom på karnitinbrist kan vara muskelvärk, trötthet och förvirring.

Långtidsbehandling (över 3 veckor) eller frekvent upprepade behandling ska undvikas.

Samtidig behandling med valproat eller annan behandling som frigör pivalinsyra ska undvikas på grund av risken för ökad utsöndring av karnitin (se avsnitt 4.5).

Penomax ska inte användas av patienter med porfyri eftersom pivmecillinam har associerats med akuta porfyriattacker.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* kan förekomma. Patienter med diarré skall därför följas noggrant. Om diarré uppstår under eller efter behandlingen ska risken för pseudomembranös kolit övervägas och lämpliga åtgärder vidtas.

Interferens med neonatala screeningster: Intag av pivmecillinam strax före förlossning kan ge ett falskt positivt resultat för isovalerisk acidemi hos det nyfödda barnet som en del av neonatal screening. Detta kan bero på bildandet av pivaloylkarnitin som simulerar förekomsten av isovalerylkarnitin. Således bör ett andra screeningstest inkluderas för varje prov som tagits från nyfödda som testats positivt för isovalerisk acidemi om dessa fynd misstänks vara falskt positiva och relaterade till pivmecillinam (se avsnitt 4.6).

Tabletterna ska tas med minst ett halvt glas vätska på grund av risken för esofagusulceration. Penomax tabletter tas företrädesvis i samband med måltid för att undvika påverkan på mag-tarmkanalen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Clearance för metotrexat kan minska vid samtidig användning av penicilliner. Om samtidig användning är nödvändig ska metotrexatnivåerna följas noggrant.

Probenecid minskar utsöndringen av penicilliner och ökar följaktligen plasmanivåerna av antibiotika.

Den baktericida effekten av penicilliner kan motverkas vid samtidig administrering av produkter med bakteriostatisk effekt, till exempel erytromycin och tetracykliner.

Risken för karnitinbrist kan vara förhöjd hos patienter som får pivmecillinam samtidigt med valproat eller andra läkemedel som frigör pivalinsyra (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering ska undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett stort antal gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på missbildningar eller foster-/neonataltoxicitet. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxicitet. Pivmicillinam kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Fall av falskt positiva screeningtester av nyfödda som påvisar förekomsten av isovalerisk acidemi har rapporterats. Intag av pivmecillinam strax före förlossning kan ge ett falskt positivt resultat för isovalerisk acidemi hos det nyfödda barnet som en del av neonatal screening (se avsnitt 4.4).

Amning

Mecillinam utsöndras i bröstmjolk, men vid terapeutiska doser väntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn. Pivmecillinam kan användas under amning.

Fertilitet

Inga kliniska fertilitetsstudier har utförts. En preklinisk studie visade ingen effekt på fertiliteten hos råtta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Mag-tarmkanalsstörningar såsom illamående, kräkningar och diarré och olika slag av hudreaktioner är de mest frekvent rapporterade biverkningarna.

Allergiska reaktioner, förändrad blodbild och störd leverfunktion har rapporterats i enstaka fall.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Vanlig ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni		Leukopeni
Immun-systemet		Anafylaktiska reaktioner		
Infektioner och infestationer	Vulvovaginal svampinfektion	Kolit orsakad av <i>Clostridium difficile</i>		Superinfektion av Candida
Metabolism och nutrition		Karnitinsänkning	Symtom orsakade av karnitinbrist	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, Yrsel		
Öron och balansorgan		Vertigo		
Magtarmkanalen	Diarré, illamående	Kräkningar, Buksmärta, Dyspepsi,		

		Esofagusulceration, Esofagit, Sår i munnen		
Lever och gallvägar		Abnormal leverfunktion		
Hud och subkutan vävnad		Utslag*, Urtikaria, Pruritus		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		Trötthet		Läkemedels- inducerad feber

*Olika typer av hudutslag såsom erytematösa, makulära eller makulopapulära utslag har rapporterats

Klassbiverkningar av betalaktamantibiotika:

- lätt reversibel ökning av aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), alkalisk fosfatas och bilirubin
- neutropeni
- eosinofili.

Pediatrik population

Baserat på begränsade data förväntas frekvens, typ och allvarlighetsgrad för biverkningar hos barn vara densamma som hos vuxna.

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 direkt till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser orsakar sannolikt illamående, kräkningar och gastrit. Behandling ska begränsas till symtomatiska och stödjande åtgärder. Akuta reaktioner beror dock främst på hypersensibilisering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Penicilliner med utvidgat spektrum, ATC-kod J01CA08

Verkningsmekanism

Pivmecillinam är en inaktiv prodrug som snabbt hydrolyseras till sin aktiva form mecillinam, ett amidinopencillansyraderivat av 6-aminopencillansyra. Mecillinam är en betalaktam med ett smalt aktivitetsspektrum. Mecillinam hämmar cellväggssyntesen genom att binda till PBP-2 i gramnegativa bakterier, följaktligen skiljer sig platsen för verkan i bakteriens cellvägg från andra penicilliner. Liksom för andra betalaktamer är mecillinams effekt i huvudsak baktericid. Mecillinams antibiotiska effekt riktar sig främst mot gramnegativa bakterier. En synergistisk effekt av kombinationen mecillinam och andra betalaktamer har visats mot Enterobacteriaceae.

Pivmecillinam har låg inverkan på den normala hudens, orala, intestinala och vaginala mikrofloran.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk-förhållande

Den antibakteriella effekten är beroende av tiden som den fria koncentrationen i serum/urin överstiger MIC-värdet.

Mekanismer för resistens

Mecillinam inaktiveras i olika grad av betalaktamaser.

Som ett smalspektrumantibiotikum, som är aktivt mot gramnegativa baciller, är det osannolikt att pivmecillinam bidrar till utbredningen av resistenta bakteriestammar. Den exklusiva effekten av pivmecillinam på PBP-2 resulterar i låg korsresistens med andra betalaktamer (penicilliner och cefalosporiner). Mecillinam har begränsad känslighet för de flesta beta-laktamaser (inklusive ESBL) som produceras av *Enterobacteriaceae*.

Hos *Enterobacteriaceae* kan resistens mot mecillinam bero på markant produktion av vissa betalaktamaser och modifiering av penicillinbindande proteiner.

Brytpunkter

Kliniska MIC brytpunkter för pivmecillinam (endast vid okomplicerad UVI) enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST):

Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> och <i>P. mirabilis</i>	≤ 8	> 8

Klinisk effekt

Prevalensen för förvärvad resistens hos en stam kan variera geografiskt och över tid. Lokal information om resistens är önskvärt, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Det är nödvändigt att expertråd söks när den lokala resistensprevalensen är sådan att användbarheten av produkten för åtminstone vissa infektionstyper är tveksam.

Vanligtvis känsliga arter:

Gramnegativa mikroorganismer

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Naturligt resistenta arter:

Grampositiva mikroorganismer

Enterococcus spp.

*Staphylococcus saprophyticus**

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Gramnegativa mikroorganismer

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

* klinisk effekt erhålls vanligtvis vid urinvägsinfektion orsakad av *S. saprophyticus*, beroende på den höga koncentrationen av mecillinam i urin.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har påvisats i kliniska studier mot patogener som var mottagliga för mecillinam *in vitro*, vid behandling av akut okomplicerad cystit. Mecillinam är en betalaktam med ett smalt aktivitetsspektrum mot gramnegativa baciller. Mecillinam är mycket aktivt mot *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* och

Enterobacter spp. S. saprophyticus, som uppvisar borderline känslighet *in vitro*, är känslig *in vivo* på grund av den höga koncentrationen av mecillinam som utsöndras i urinen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pivmecillinam absorberas väl (60–80 %) från mag-tarmkanalen och hydrolyseras snabbt till det aktiva läkemedlet mecillinam, pivalinsyra och formaldehyd av icke-specifika esteraser. Förekomst av föda i magen tycks inte ha någon signifikant effekt på absorptionen. Maximal plasmakoncentration av mecillinam (cirka 2,3 µg/ml) har uppnåtts 1 till 2 timmar efter 200 mg pivmecillinam oralt.

Distribution

Mecillinam bindes bara till 5–10 % till plasmaproteiner.

Eliminering

Mecillinam utsöndras i oförändrad form (cirka 50 %) i urin med halveringstid 1–1,5 timmar. En liten mängd utsöndras via gallsystemet.

Pivalinsyra som frisätts genom hydrolys av pivmecillinam utsöndras delvis som ett konjugat med karnitin. Efter 7–10 dagars behandling med den högsta rekommenderade dosen av pivmecillinam är den totala karnitinpoolen reducerad med 10 % (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga relevanta prekliniska data till förskrivare som innehåller något ytterligare än vad som redan angetts i andra avsnitt i SPC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

200 mg filmdragerade tabletter:

Blisters: 3 år.
Burk: 3 år.

400 mg filmdragerade tabletter:

Blisters: 3 år.
Burk: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

HDPE-burk: Tillslut burken väl. Fuktkänslig.

Blister: Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänslig.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

200 mg filmdragerade tabletter:

Al/Al blister med genomtryckbar folieförslutning. HDPE-burk och förslutning. Burken innehåller torkmedel (påse med kiseldioxidgel).

Blister: 9, 14, 15, 20, 30 och 40 tabletter.

Burk: 9, 14, 15, 20, 30, 40 och 100 tabletter.

400 mg filmdragerade tabletter:

Al/Al blister med genomtryckbar folieförslutning. HDPE-burk och förslutning. Burken innehåller torkmedel (påse med kiseldioxidgel).

Blister: 10, 15 och 20 tabletter.

Burk: 10, 15 och 20 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 24088

400 mg: 32805

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

200 mg: 29.8.2008 / 18.7.2013

400 mg: 6.8.2015 / 18.6.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.6.2023