

1. LEGEMIDLETS NAVN

Penomax 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Penomax 400 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder pivmecillinamhydroklorid 200 mg.

Hver tablett inneholder pivmecillinamhydroklorid 400 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Penomax 200 mg filmdrasjerte tabletter: [Størrelse: 9,6 mm]

Hvite til «off-white», runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter merket med "F" på den ene siden og "48" på den andre siden.

Penomax 400 mg filmdrasjerte tabletter: [størrelse: 17,23 x 8,14 mm]

Hvite til off-white, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med skråkant merket med "T" på den ene siden og '64' på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ukompliserte urinveisinfeksjoner i nedre deler av urinveiene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom:

Vanlig dose for voksne er 200-400 mg 3 ganger daglig.

Barn over 5 år:

200 mg 3 ganger daglig.

Eldre:

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Ingen dosejustering av vanlige doser er nødvendig.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør tas med minst ½ glass vann i sittende eller stående stilling. Dersom tablettene blir sittende fast kan vedvarende kontakt med slimhinnene forårsake irritasjon og sårdannelse i spiserøret.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Overfølsomhet overfor penicillin eller cefalosporin.
- Alle tilstander som kan føre til nedsatt passasje gjennom øsofagus, f.eks. øsofage strikturer og/eller obstruktive endringer i gastrointestinaltraktus, fordi vedvarende kontakt mellom tablettene og slimhinnen kan forårsake irritasjon og sårdannelse.
- Pasienter med sjelden genetisk stoffskiftefeil slik som karnitintransportørdefekt eller en type organisk aciduri slik som metylmalonsyreuri og propionsyreemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om kryssallergi med andre penicillinderivater eller cefalosporiner ikke tidligere er vist, kan muligheten for kryssallergi være tilstede (se pkt. 4.3).

På grunn av fare for karnitinmangel (se pkt. 5.2), bør pivmecillinam brukes med forsiktighet til pasienter med karnitinmangel, ustabil diabetes mellitus og unormalt lav muskelmasse. Symptomer på karnitinmangel inkluderer muskelsmerter, fatigue og forvirring.

Langtidsbruk (utover 3 uker) eller hyppig gjentagende behandling bør unngås.

Samtidig behandling med valproat eller andre legemidler som frigjør pivalinsyre bør unngås på grunn av risiko for økt utskillelse av karnitin (se pkt. 4.5).

Pasienter med porfyri bør ikke bruke Penomax siden pivmecillinam er blitt forbundet med akutte anfall av porfyri.

Diaré/pseudomembranøs kolitt forårsaket av *Clostridium difficile* kan forekomme. Pasienter med diaré bør derfor overvåkes nøye. Dersom diaré oppstår under eller etter bruk, bør muligheten for pseudomembranøs kolitt overveies og hensiktsmessig tiltak bør iverksettes.

Interferens med serologiske tester: Inntak av pivmecillinam kort tid før fødsel kan forårsake en falskt positiv test for isovaleriansyreemi hos den nyfødte ved måling av acylkarnitin. Dette kan skyldes dannelsen av pivaloyl-karnitin heller enn isovalerylkarnitin men positivt prøvesvar kan ikke utelukkes uten oppfølgingsprøver (se pkt. 4.6).

Tablettene skal tas sammen med minst ett halvt glass væske på grunn av risikoen for øsofageal ulcerasjon.

Penomax-tabletter bør fortrinnsvis tas sammen med mat for å unngå gastrointestinale forstyrrelser.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Utskillelse av metotreksat fra kroppen kan reduseres ved samtidig bruk av penicilliner. Dersom samtidig bruk anses som nødvendig bør nivåene av metotreksat overvåkes nøye.

Probenecid reduserer utskillelsen av penicilliner og dermed øker nivåene av antibiotika i blodet.

Den bakteriedrepende effekten av penicillin kan bli hindret ved samtidig administrering av legemidler med bakteriostatisk effekt, f.eks. erytromycin og tetrasykliner.

Det kan være økt risiko for karnitinmangel hos pasienter som får pivmecillinam samtidig med valproat eller andre legemidler som frigjør pivalinsyre (se pkt. 4.4). Samtidig administrering bør unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra et anseelig antall gravide kvinner (over 1000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føto/neonatal toksisitet. Dyrestudier viser ingen reproduksjonstoksiske effekter. Pivmecillinam kan brukes under graviditet dersom det anses som klinisk nødvendig.

Inntak av pivmecillinam kort tid før fødselen kan gi utslag på tester for acylkarnitin og gi en falskt positiv test for isovaleriansyreemi hos den nyfødte (se pkt. 4.4).

Amming

Mecillinam utskilles i morsmelk hos mennesker, men det forventes ikke å ha noen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes ved terapeutiske doser.

Pivmecillinam kan brukes ved amming.

Fertilitet

Kliniske studier på fertilitet er ikke utført. Én preklinisk studie viste ingen effekt på fertilitet hos rotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pivmecillinam har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, brekninger og diaré og ulike typer hudreaksjoner er de hyppigst rapporterte bivirkningene.

Enkelte tilfeller av anafylaktiske reaksjoner, endringer i blodbildet og leversykdommer er rapportert.

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

	Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni		Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktiske reaksjoner		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vulvovaginal soppinfeksjon	<i>Clostridium difficile</i> kolitt		Candida-superinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt karnitin	Symptomer forårsaket av karnitinmangel	

Nevrologiske sykdommer		Hodepine svimmelhet		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Gastrointestinale sykdommer	Diaré kvalme	Oppkast abdominal smerte dyspepsi sår i øsofagus øsofagitt sår i munnen		
Sykdommer i lever og galleveier		Leverfunksjonsforstyrrelse		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett* urtikaria kløe		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue		Legemiddelindusert fe

*Ulike typer utslett, som erytematøst, makuløst og makulopapuløst er rapportert.

Klassebivirkninger av betalaktam-antibiotika

- Lett reversibel økning i aspartat-aminotransferase (ASAT), alanin-aminotransferase (ALAT), alkalisk fosfatase og bilirubin
- Neutropeni
- Eosinofili.

Pediatrik populasjon

På bakgrunn av begrensede data forventes frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger å være tilsvarende som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Store doser vil sannsynligvis indusere kvalme, brekninger og gastritt. Behandling bør begrenses til symptomatiske og støttende tiltak. Akutte reaksjoner er hovedsakelig forårsaket av overfølsomhet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Penicilliner med utvidet spekter, ATC-kode: J01CA08

Virkningsmekanisme

Pivmecillinam er et inaktivt ”prodrug”, som raskt hydrolyseres til den aktive formen mecillinam, et amidinopenicillatderivat av 6-aminopenicillansyre. Mecillinam er en betalaktam med et smalt aktivitetsspekter. Mecillinam hemmer syntesen av celleveggen ved å binde seg til PBP2 hos gramnegative bakterier, av den grunn er virkestedet i bakteriens cellevegg forskjellig fra andre penicilliner. Som for andre betalaktamidler er effekten av mecillinam hovedsakelig baktericid. Den antibiotiske aktiviteten til mecillinam er hovedsakelig rettet mot gramnegative bakterier. En synergistisk effekt ved kombinasjon av mecillinam og andre betalaktamidler er vist mot Enterobacteriaceae.

Pivmecillinam har lav effekt på normal hud, oral, intestinal og vaginal mikroflora.

Forholdet mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk

Den antibakterielle effekten er avhengig av tidsrommet den frie konsentrasjonen i serum/urin overskrider MIC-verdien.

Resistensmekanismer

Mecillinam inaktiveres i ulik grad av betalaktamaser.

Det er usannsynlig at pivmecillinam vil bidra til spredning av resistente bakteriestammer som en smalspektret antibiotika mot gram-negative bacilli. Den spesielle virkningsmekanismen til pivmecillinam på PBP-2 resulterer i lav kryssresistens med andre betalaktamaser (penicilliner og cefalosporiner). Mecillinam har begrenset mottagelighet til de fleste andre betalaktamaser (inkludert ESBL) produsert av Enterobacteriaceae.

Hos Enterobacteriaceae kan resistens mot mecillinam skyldes betydelig produksjon av enkelte betalaktamaser og omdanning av penicillinbindende proteiner.

Brytningspunkt

Kliniske MIC brytningspunkter for pivmecillinam (kun i ukomplisert urinveisinfeksjon) i henhold til den europeiske komité for antimikrobiell resistenstesting (EUCAST):

Organisme	Sensitivitet (mg/l)	Resistent (mg/l)
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> and <i>P. mirabilis</i>	≤ 8	> 8

Klinisk effekt

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og med tid for utvalgte species og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør ekspert rådføres når lokal prevalens av resistens er slik at nytteverdien av midlet ved minst noen typer infeksjoner er usikker.

Vanlige, følsomme species:

Gramnegative mikroorganismer:

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Naturlige, resistente species

Grampositive mikroorganismer:

Enterococcus spp.

*Staphylococcus saprophyticus**

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.
Gramnegative mikroorganismer:
Pseudomonas spp.
Serratia spp.

*klinisk effekt oppnås vanligvis ved urinveisinfeksjoner forårsaket av *S. saprophyticus*, på grunn av høy konsentrasjon av mecillinam i urin.

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt har blitt vist i kliniske studier mot patogenene som var mottagelige for mecillinam *in vitro* ved behandling av akutt ukomplisert cystitt. Mecillinam er en betalaktam med smalspektret aktivitet mot gram-negative bacilli. Mecillinam er svært aktiv mot *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* og *Enterobacter spp.* *S. saprophyticus*, som utviser borderline følsomhet *in vitro*, er følsom *in vivo* grunnet den høye konsentrasjonen av mecillinam som skilles ut i urinen,

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pivmecillinam absorberes godt (60-80 %) fra gastrointestinaltraktus og hydrolyseres raskt til det aktive legemidlet mecillinam, pivalinsyre og formaldehyd av ikke-spesifikke esteraser. Mat i magesekken synes ikke å påvirke absorpsjonen signifikant. Maksimal plasmakonsentrasjon av mecillinam (ca. 2,3 mikrog/ml) oppnås 1-2 timer etter en oral dose pivmecillinam på 200 mg.

Distribusjon

Mecillinams plasmaproteinbindingsgrad er kun 5-10 %.

Eliminasjon

Mecillinam utskilles uendret (ca. 50 %) i urin, med en halveringstid på 1-1,5 timer. En liten mengde utskilles også via gallen. Pivalinsyre som frigis ved hydrolyse av pivmecillinam utskilles delvis som et karnitinkonjugat. Etter 7-10 dagers behandling med høyeste anbefalte dose pivmecillinam vil den totale karnitin-”poolen” reduseres med ca. 10 % (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen relevante prekliniske data for forskriver utover de som allerede er inkludert i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

200 mg filmdrasjerte tabletter:

Blister: 3 år.

HDPE-boks: 3 år.

400 mg filmdrasjerte tabletter:

Blister: 3 år

HDPE-boks: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

HDPE-boks: Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Blister: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

200 mg filmdrasjerte tabletter:

Al/Al-blistre med gjennomtrykksfolie.. HDPE-boks med skrulokk. Boksen inneholder tørremiddel (silikagelpose).

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

Boks: 9, 14, 15, 20, 30, og 100 tabletter.

400 mg filmdrasjerte tabletter:

Al/Al-blistre med gjennomtrykksfolie. HDPE-boks med skrulokk. Boksen inneholder tørremiddel (silikagelpose).

Blister: 10, 15 og 20 tabletter.

Boks: 10, 15 og 20 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

200 mg: 07-5220

400 mg: 14-10409

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

200 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. desember 2008

Dato for siste fornyelse: 18. juli 2013

400 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. juli 2015

Dato for siste fornyelse: 18. juni 2019

10. **OPPDATERINGSDATO**

11.09.2023