

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Penomax 200 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur pivmecillinamhýdróklóríð 200 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Penomax 200 mg filmuhúðaðar töflur: [Stærð: 9,6 mm]

Hvítar til beinhvítar kringlóttar, kúptar, filmuhúðaðar töflur merktar með „F“ á annarri hliðinni og „48“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Þvagfærasýkingar án fylgikvilla.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og unglingar:

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er 200-400 mg 3 sinnum á sólarhring.

Börn 5 ára og eldri:

200 mg 3 sinnum á sólarhring.

Aldraðir:

Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi:

Ekki er nauðsynlegt að breyta venjulegum skömmtum.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi:

Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti.

Lyfjagjöf

Töflurnar á að taka sitjandi eða standandi, með að minnsta kosti hálfu glasi af vatni. Ef taflan festist getur langvarandi snerting við slímhúð valdið ertingu og sáramyndun í vélinda.

4.3 Frábendingar

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- ofnæmi fyrir penicillíni eða cefalósporíni.
- allir sjúkdómar sem valda hindrun á flæði um vélinda t.d. þrængsli í vélinda og/eða teppa í meltingarvegi, því að langvarandi snerting töflunnar við slímhúð getur valdið ertingu og sáramyndun.
- sjúklingar með meðfæddan efnaskiptasjúkdóm svo sem skort á karnítín flutningspróteini eða óeðlilega lífræna þvagsýrumyndun (organic aciduria type) svo sem metýlmalón þvagsýringu eða própíón blóðsýringu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þó svo að ekki hafi verið sýnt fram á krossofnæmi milli annarra penicillínafleiða eða cefalósporína er möguleiki á krossofnæmi talinn vera til staðar (sjá kafla 4.3).

Greint hefur verið frá verulegum aukaverkunum í húð, t.d. lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi, sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, í tengslum við meðferð með pivmecillinami. Við ávísun lyfsins skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og viðhafa nákvæmt eftirlit m.t.t. húðviðbragða. Ef teikn og einkenni sem gefa þessi viðbrögð til kynna koma fram skal samstundis stöðva meðferð með Penomax og hefja viðeigandi meðferð og/eða gera viðeigandi ráðstafanir.

Vegna hættu á eyðingu karnítíns (sjá kafla 5.2) á að nota pivmecillinam með varúð hjá sjúklingum sem eru með þekktan karnítínskort, sykursýki sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á og óeðlilega lítinn vöðvamassa. Einkenni eyðingar karnítíns eru vöðvaverkir, þreyta og rugl.

Forðast á langtímameðferð (lengur en 3 vikur) eða tíða endurtekningu meðferðar.

Forðast á samhliðameðferð með valpropati eða öðrum lyfjum sem losa pivalicsýru, vegna hættu á auknum útskilnaði karnítíns (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með porfyríu eiga ekki að nota Penomax vegna þess að notkun pivmecillinam hefur tengst bráðum tilvikum porfyríu.

Niðurgangur/sýndarhimmuristilbólga af völdum *Clostridioides difficile* getur komið fram. Þess vegna þarf að fylgjast náið með sjúklingum sem fá niðurgang. Ef niðurgangur kemur fyrir á meðan eða eftir notkun á að íhuga möguleikann á sýndarhimmuristilbólgu og grípa til viðeigandi aðgerða.

Truflanir á skimunarprófum hjá nýburum: Inntaka pivmecillinams stuttu fyrir fæðingu getur gefið falskt jákvæða niðurstöðu fyrir isovalínsýrublóðsýringu hjá nýfædda barninu í nýburaskimun. Þetta getur verið vegna myndunar pivaloyl karnítíns sem líkir eftir isovaleryl karnetíni. Þess vegna er mælt með að gera aðra röð skimunarprófa á öllum sýnum úr nýburum sem greinast jákvæðir fyrir isovalínsýrublóðsýringu ef grunur er um að þessar niðurstöður séu falskt jákvæðar vegna pivmecillinams (sjá kafla 4.6).

Taka skal töflurnar með að minnsta kosti hálfu glasi af vökva vegna hættu á sáramyndun í vélinda. Mælt er með því að Penomax töflur séu teknar með máltíð til að koma í veg fyrir meltingartruflanir.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Dregið getur úr úthreinsun metotrexats úr líkamanum við samhliðanotkun penicillíns. Fylgjast þarf náið með þéttni metotrexats ef álitíð er nauðsynlegt að gefa lyfin samhliða.

Probenecid dregur úr útskilnaði penicillíns og eykur því blóðþéttni sýklalyfja.

Samhliðanotkun lyfja með bakteríuheftandi áhrif, t.d. erythromycin og tetracyclin, getur hindrað bakteríudrepandi áhrif penicillíns.

Hætta á karnítínskorti getur aukist hjá sjúklingum sem fá pivmecillinam samhliða valproati eða öðrum lyfjum sem gefa af sér pivalicsýru (sjá kafla 4.4). Forðast skal samhliðanotkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Töluverðar upplýsingar (yfir 1.000 meðgöngur) um notkun barnshafandi kvenna benda ekki til vansköpunar eða eituráhrifa á fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana á æxlun. Pivmecillinam má nota á meðgöngu ef það er talið nauðsynlegt.

Greint hefur verið frá nokkrum tilfellum af falskt jákvæðum skimunarprófum sem líkja eftir isovalínsýrublóðsýringu hjá nýburum. Inntaka pivmecillinams stuttu fyrir fæðingu getur gefið falskt jákvæða niðurstöðu fyrir isovalínsýrublóðsýringu hjá nýfædda barninu í nýburaskimun (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Mecillinam skilst út í brjóstamjólki manna en við meðferðarskammta er ekki búist við áhrifum á nýbura/ungabörn. Pivmecillinam má nota á meðan barn er haft á brjósti.

Frjósemi

Ekki hafa verið framkvæmdar klínískar rannsóknir á frjósemi. Engin áhrif á frjósemi hjá rottum komu fram í forklínískri rannsókn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pivmecillinam hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru meltingartruflanir svo sem ógleði, uppköst og niðurgangur og ýmis konar húðviðbrögð.

Greint hefur verið frá verulegum aukaverkunum í húð, þ.m.t. lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og húðþekjudrepslos, sem geta verið lífshættulegar eða banvænar (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilfellum bráðaofnæmisviðbragða, banvænnar sýndarhimmuristilbólgu, breytingum í blóði og lifrarsjúkdóma.

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

	Algengar ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til < $1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til < $1/1.000$)	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð		Hvítfrumnafæð	
Ónæmiskerfi		Bráðaofnæmis- viðbrögð			Bráðaofnæmis- lost

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Sveppasýking á sköpum og í leggöngum	Ristilbólga af völdum <i>Clostridioides difficile</i>		Ofanísýking af völdum candidasveppa	
Efnaskipti og næring		Minnkun á karnítíni	Einkenni af völdum eyðingar á karnítíni		
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl			
Eyru og völungarhús		Svimi			
Meltingarfær i	Niðurgangur Ógleði	Uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, sáramyndun í vélinda, vélindabólga, sáramyndun í munni			
Lifur og gall		Óeðlileg lifrarstarfsemi			
Húð og undirhúð		Útbrot*, ofsakláði, kláði			Ofnæmisbjúgur, verulegar aukaverkanir í húð**, þ.m.t. lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og húðþekjudrepslos
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta		Lyfjahiti	

*Tilkynnt hefur verið um ýmiss konar viðbrögð í húð svo sem roðapot, dröfnuútbrot og dröfnuörðuútbrot.

** Greint hefur verið frá örfáum tilfellum eftir markaðssetningu, ekki er hægt að áætla tíðni.

Aukaverkanir sem tengjast flokki beta-laktam sýklalyfja

- væg afturkræf hækkun í aspartat amínótransferasa (ASAT), alanín amínótransferasa (ALAT), basískum fosfatasa og gallrauða

- daufkyrningafæð
- fjölgun rauðkyrninga

Börn

Á grundvelli takmarkaðra upplýsinga er búist er við að tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana hjá börnum sé sá sami og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Líklegt er að of stórir skammtar valdi ógleði, uppköstum og magabólga. Meðferð við ofskömmun ber að takmarka við einkenna- og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar (systemic use), Breiðvirk penicillín, ATC flokkur: J01CA08

Verkunarháttur

Pivmecillinam er óvirkt forlyf, sem fyrir tilstilli vatnsrofs breytist hratt í virka lyfið mecillinam, sem er amidinopenicillinafleiða af 6-amiopenicillanicsýru. Mecillinam er beta-laktam lyf með þrönga virkni. Mecillinam hamlar nýmyndun frumveggja með því að tengjast PBP2 í Gram-neikvæðum örverum, þannig að það verkar á öðrum stað í frumveggnum en önnur penicillín. Eins og við á um önnur beta-laktam lyf, er mecillinam fyrst og fremst bakteríueyðandi. Bakteríueyðandi verkun mecillinam er fyrst og fremst gegn Gram-neikvæðum örverum. Sýnt hefur verið fram á samverkandi áhrif þegar mecillinam er notað samhliða öðrum beta-laktam lyfjum gegn iðrabakteríum (*Enterobacteriaceae*).

Pivmecillinam hefur lítil áhrif á eðlilega örveruflóru í húð, munn, þörmum og leggöngum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Sýklaeyðandi virkni er háð tímanum sem þéttni óbundins lyfs í sermi/þvagi er yfir lágmarksheftistyrk (MIC).

Ónæmi

Mecillinam er í mismiklum mæli óvirkjað af ensíminu beta-laktamasa.

Þar sem pivmecillinam er þröngvirkt sýklalyf sem virkar á Gram-neikvæðar stafbakteríur er ólíklegt að það eigi þátt í útbreiðslu ónæmra bakteríustofna. Sértek verkun pivmecillinams á PBP-2 leiðir til lítills krossónæmis við önnur beta-laktam lyf (penicillín og cefalósporín). Mecillinam hefur takmarkað næmi fyrir flestum beta-laktamösum (m.a. ESBL) sem iðrabakteríur mynda.

Í iðrabakteríum getur ónæmi fyrir mecillinami verið vegna merkjanlegrar myndunar á sumum beta-laktamösum og breytinga á bindipróteinum penicillíns.

Næmismörk:

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) hefur ákvarðað viðmiðunarmörk lágmarksheftistyrks (MIC) í næmisprófunum fyrir pivmecillinam sem eru talin upp hér: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Verkun

Algengi áunnins sýklalyfjaónæmis einstakra örverutegunda getur verið breytilegt milli landsvæða og frá einum tíma til annars. Æskilegt er að aflað sé upplýsingar um svæðisbundið sýklalyfjaónæmi, einkum ef meðhöndla á svæsnar sýkingar. Leita skal álits sérfræðings, eftir þörfum, þegar staðbundin tíðni sýklalyfjaónæmis er þannig að notkun lyfsins er vafasöm við að minnsta kosti sumum tegundum sýkinga.

Örverur sem eru yfirleitt næmar fyrir lyfinu:

Gram-neikvæðar örverur:

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Örverur sem eru ónæmar:

Gram-jákvæðar örverur:

Enterococcus spp.

*Staphylococcus saprophyticus**

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Gram-neikvæðar örverur:

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

* klínísk verkun fæst yfirleitt við þvagfærasýkingum af völdum *S. saprophyticus*, vegna þess að þéttni mecillinams er mikil í þvagi.

Verkun gegn ákveðnum sýklum

Sýnt hefur verið fram á verkun í klínískum rannsóknum gegn sýklum sem voru næmir fyrir mecillinami *in vitro* í meðferð við bráðri blöðrubólgu án fylgikvilla. Mecillinam er beta-laktam lyf með þrönga virkni gegn Gram-neikvæðum stafbakteríum. Mecillinam hefur mikla virkni gegn *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. og *Enterobacter* spp. *S. saprophyticus*, sem er á mörkum þess að sýna næmi *in vitro*, er næmt *in vivo* vegna mikillar þéttni mecillinams sem skilst út með þvagi.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Pivmecillinam frásogast vel (60-80%) frá meltingarvegi og umbreytist hratt með vatnsrofi í virka efnið mecillinam, pivalicsýru og formaldehyð með ósértækum esterasa. Fæða í maga virðist ekki hafa marktæk áhrif á frásogið. Hámarksplasmáþéttni mecillinams (u.þ.b. 2,3 míkrog/ml) næst um 1 til 2 klst. eftir að 200 mg skammtur af pivmecillinami hefur verið tekinn inn.

Dreifing

Aðeins 5-10% mecillinams er bundið plasmapróteinum.

Brotthvarf

Mecillinam skilst óbreytt út með þvagi (u.þ.b. 50%) með helmingunartímann 1-1,5 klst. Lítil hluti skilst einnig út með galli.

Pivalicsýan, sem losnar með vatnsrofi pivmecillinams, útskilst að hluta til bundið karnitíni. Eftir 7 - 10 daga meðferð með stærsta ráðlagða skammti pivmecillinams hefur samanlögð heildarþéttni karnitíns minnkað u.þ.b. 10% (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar upplýsingar liggja fyrir sem skipta máli fyrir lækna, sem ávísa lyfinu, utan þeirra upplýsinga sem þegar hafa verið nefndar í öðrum köflum þessarar samantektar á eiginleikum lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi

Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Hýprómellósi

Tríacetín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynna: 3 ár.

HDPE ílát: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

HDPE ílát: Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

Þynnupakkning: Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynna með bakhlið sem er hægt að ýta í gegnum. HDPE ílát og lok. Ílátið inniheldur rakadrægt efni (poka með kísilgeli).

Þynna: 9, 14, 15, 20, 30 og 40 töflur.

Ílát: 9, 14, 15, 20, 30, 40 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finnland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/12/039/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. apríl 2012.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. ágúst 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

8. janúar 2026.