

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Penomax 200 mg filmdragerade tabletter

Penomax 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Penomax 200 mg filmdragerade tabletter:

Varje tablett innehåller 200 mg pivmecillinamhydroklorid.

Penomax 400 mg filmdragerade tabletter:

Varje tablett innehåller 400 mg pivmecillinamhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

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 tabletten 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 tabletten och slemhinnan kan orsaka irritation och sårbildning i matstrupen.
- patienter med genetiska metaboliska störningar som karnitin-transportör-brist eller av organisk aciduritetyp, 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).

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens–Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med pivmecillinambehandling. I samband med att behandlingen ordinerar ska patienterna informeras om tecken och symtom, samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Penomax omedelbart sättas ut och lämplig behandling och/eller andra åtgärder initieras.

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 muskelsmär, trötthet och förvirring.

Långtidsbehandling (över 3 veckor) eller frekvent upprepad 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 *Clostridioides 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. Data från djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter. 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.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens–Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Anafylaktiska reaktioner, fatal pseudomembranös kolit, förändrad blodbild och störd leverfunktion har rapporterats.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Mycket sällsynta (<1 /10\ 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Trombo- cytopeni		Leukopeni	
Immun- systemet		Anafylaktiska reaktioner			Anafylaktisk chock
Infektioner och infestationer	Vulvovaginal svamp- infektion	Kolit orsakad av <i>Clostridioides difficile</i>		Superinfektion av Candida	
Metabolism och nutrition		Karnitin- sänkning	Symtom orsakade av karnitinbrist		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel			
Öron och balansorgan		Vertigo			
Magtarm- kanalen	Diarré, illamående	Kräkningar, buksmärta, dyspepsi, esofagus- ulceration, esofagit, sår i munnen			
Lever och gallvägar		Abnormal leverfunktion			
Hud och subkutan vävnad		Utslag*, urtikaria, pruritus			Angioödem, allvarliga kutana biverkning- ar**, såsom läkemedels- reaktion med eosinofili och systemiska symtom, Stevens- Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringsstället		Trötthet		Läkemedels- inducerad feber	

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

** Väldigt få fall har rapporterats efter marknadsföring, frekvensen kan inte fastställas.

Klassbiverkningar av betalaktamantibiotika:

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

Pediatriisk 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, 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 PBP2 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 resistent 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 för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) för pivmecillinam och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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 mikrog/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:

Bliester: 3 år.
HDPE-burk: 3 år.

400 mg filmdragerade tabletter:

Bliester: 3 år.
HDPE-burk: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

HDPE-burk: Tillslut burken väl. Fuktkänslig.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

200 mg filmdragerade tabletter:

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

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

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

400 mg filmdragerade tabletter:

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

Bliester: 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
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 26009

400 mg: 52087

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Penomax 200 mg filmdragerade tabletter:

Datum för det första godkännandet: 2008-09-09

Datum för den senaste förnyelsen: 2013-07-18

Penomax 400 mg filmdragerade tabletter:

Datum för det första godkännandet: 2015-09-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2019-06-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-05