

29. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm”, filmovertrukne tabletter (Orifarm)**

**0. D.SP.NR.**

28860

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg pivmecillinamhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” er indiceret til voksne ved behandling af akut, ukompliceret cystitis forårsaget af bakterier, der er følsomme over for mecillinam (se pkt. 5.1).

Der bør tages hensyn til de officielle retningslinjer for den hensigtsmæssige anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Voksne: 400 mg 3 gange daglig.

Behandlingsvarighed

Anbefalet behandlingsvarighed er 3 dage.

Der bør tages hensyn til den officielle vejledning for den hensigtsmæssige anvendelse af antibakterielle stoffer.

*Pædiatrisk population*

Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da virkning og sikkerhed endnu ikke er klarlagt.

*Ældre population*

Nyreudskillelsen af mecillinam er forsinket hos ældre; men det er ikke sandsynligt, at der opstår en signifikant akkumulering af lægemidlet ved den anbefalede dosering af Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” til voksne. Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Nedsat nyrefunktion*

Nyreudskillelsen af mecillinam er forsinket hos patienter med nedsat nyrefunktion; men det er ikke sandsynligt, at der opstår en signifikant akkumulering af lægemidlet ved den anbefalede dosering af Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” til voksne. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Administration

Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” skal tages sammen med mindst et halvt glas væske. Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” kan tages sammen med mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for penicilliner eller cefalosporiner.
* Alle sygdomme, der fører til en hæmmet øsofaguspassage.
* Genetiske metabolismeanomalier, der vides at føre til svær carnitinmangel, såsom carnitintransporterdefekt, metylmalonsyreuri og propionsyreæmi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

* Der er blevet indberettet svære kutane bivirkninger (SCAR) såsom lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, ifm. Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm”-behandling. På ordinationstidspunktet skal patienterne oplyses om symptomer, og de skal overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår symptomer, der tyder på forekomst af disse reaktioner, skal Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” straks seponeres, og der skal iværksættes passende behandling og/eller foranstaltninger.
* Pseudomembranøs kolitis forårsaget af *Clostridium difficile* kan forekomme. Hvis der udvikles diarré efter anvendelse, bør muligheden for pseudomembranøs kolitis overvejes, og passende foranstaltninger tages.
* Bør ikke anvendes af patienter, der lider af porfyri, da pivmecillinam er blevet sat i forbindelse med akutte anfald af porfyri.
* Samtidig behandling med valproinsyre, valproat eller anden medicin, som frigør pivalinsyre, bør undgås på grund af en øget risiko for carnitinreduktion.
* Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” filmovertrukne tabletter bør anvendes med forsigtighed ved langvarig eller hyppig gentagen behandling på grund af muligheden for carnitinreduktion. Symptomer på carnitinreduktion omfatter muskelsmerter, træthed og forvirring.
* Interferens med neonatale screeningstest: Indtagelse af pivmecillinam kort før fødsel kan forårsage falsk positiv test for isovalerianesyreæmi hos det nyfødte barn som en del af neonatal screening. Dette kan skyldes dannelsen af pivaloylcarnitin, der simulerer tilstedeværelsen af isovalerylcarnitin. Det anbefales derfor at foretage en sekundær screeningstest for hver prøve fra nyfødte, der er blevet testet positiv for isovalerianesyreæmi, hvis disse fund mistænkes for at være pivmecillinam-relateret falsk positiv (se pkt. 4.6).
* På grund af risikoen for ulceration i øsofagus, bør tabletterne tages med mindst et halvt glas væske.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

* Samtidig administration af probenecid nedsætter udskillelsen af mecillinam og øger derved indholdet af dette antibiotikum i blodet.
* Clearance af methotrexat fra kroppen kan være nedsat ved samtidig anvendelse af penicilliner.
* Samtidig behandling med valproinsyre, valproat eller anden medicin, som frigør pivalinsyre, bør undgås på grund af en øget risiko for carnitinreduktion (se pkt. 4.4).
* Mecillinams baktericide virkning kan hæmmes ved samtidig administration af bakteriostatisk virkende midler, f.eks. erythromycin og tetracykliner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (over 1000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af pivmecillinam/mecillinam. Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.

Der er indberetninger om falsk-positive screeningstest af nyfødte, der fejlagtigt angiver tilstedeværelsen af isovalerianesyreæmi. Indtagelse af pivmecillinam kort før fødslen kan forårsage en falsk positiv test for isovalerianesyreæmi hos det nyfødte barn som en del af neonatal screening (se pkt. 4.4).

Amning

Mecillinam udskilles i human mælk; men ved terapeutiske doser af Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm”forventes ingen virkning på ammende nyfødte/spædbørn. Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske studier med Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” angående fertilitet. Et præklinisk studie viste ingen påvirkning af fertiliteten hos rotter.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Beregningen af hyppigheden af bivirkninger er baseret på en analyse af de samlede data fra kliniske studier og spontan indberetning.

De hyppigst indberettede bivirkninger er kvalme og diarré.

Anafylaktiske reaktioner og pseudomembranøs kolitis med dødelig udgang (se pkt. 4.4) er blevet indberettet.

Der er blevet indberettet svære kutane bivirkninger (SCAR) heriblandt lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne er opstillet i henhold til MedDRA systemorganklasser, og de individuelle bivirkninger er opstillet med de hyppigst rapporterede bivirkninger først. Inden for hver frekvensgruppe, er bivirkningerne opstillet med de mest alvorlige bivirkninger først.

Meget almindelig ≥ 1/10

Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10

Ikke almindelig 1/1.000 til <1/100

Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000

Meget sjælden < 1/10.000

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Almindelig: | Vulvovaginal mykotisk infektion |
| Ikke almindelig: | *Clostridium difficile*-kolitis |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Ikke almindelig: | Trombocytopeni |
| **Immunsystemet** | |
| Ikke almindelig: | Anafylaktisk reaktion |
| Ikke kendt: | Anafylaktisk shock |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Ikke almindelig: | Carnitinreduktion |
| **Nervesystemet** | |
| Ikke almindelig: | Hovedpine  Svimmelhed |
| **Øre og labyrint** | |
| Ikke almindelig: | Vertigo |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig: | Diarré  Kvalme |
| Ikke almindelig: | Opkastning  Mavesmerter  Dyspepsi  Øsofageal ulceration  Øsofagitis  Ulceration i munden |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke almindelig: | Unormal leverfunktion |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Ikke almindelig: | Udslæt\*  Urticaria  Pruritus |
| Ikke kendt: | Svære kutane bivirkninger\*\* heriblandt lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse  Angioødem |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig: | Træthed |

\*Forskellige typer af hudreaktioner, såsom erytematøse, makuløse eller makulo-papuløse hudreaktioner er rapporteret

\*\*Der er indberettet meget få tilfælde efter markedsføring. Hyppighed kan ikke fastslås.

**Klassebivirkninger relateret til betalaktamantibiotika**

* Let reversibel stigning i aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT), basisk fosfatase og bilirubin
* Neutropeni
* Eosinofili

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og alvorlighedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som for voksne, baseret på begrænsede data.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med en overdosering af Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm”. Dog kan kraftige doser af Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” sandsynligvis inducere kvalme, opkastning, mavesmerter og diarré. Behandlingen bør begrænses til symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antibakterielle midler til systemisk brug, penicilliner med udvidet spektrum, ATC-kode: J01CA08.

Virkningsmekanisme

Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” er et oralt aktivt antibiotikum, der indeholder pivmecillinam som prodrug. Det er pivaloyloxymethylesteren af amidinopenicillansyren, mecillinam. Efter oral administration absorberes pivmecillinam godt, og efterfølgende hydrolyseres det i kroppen til mecillinam, det aktive antibakterielle middel, via nonspecifikke esteraser i blodet, slimhinden i mave-tarm-kanalen og andet væv. Mecillinam er en betalaktam med et snævert aktivitetsspektrum. Det er primært aktivt mod gram-negative bakterier, og virker ved at påvirke biosyntesen i den bakterielle cellevæg.

Mecillinam udviser høj specificitet mod det penicillinbindende protein 2 (PBP-2) i den gram-negative cellevæg, til forskel fra de fleste andre betalaktamantibiotika, som foretrækker at binde gram-negative PBP-1A, -1B eller -3. Der er blevet observeret synergi, når mecillinam kombineres med andre betalaktamantibiotika, herunder ampicillin, amoxicillin, cefoxitin, cefalotin, cefazolin, cefradin, cefamandol, ceftazidim og ceftriaxon, mod udvalgte isolater fra de fleste Enterobacteriaceae.

Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm” påvirker kun i lille grad den normale mikroflora i huden, munden, tarmen og vagina.

Resistens

Da pivmecillinam er et antibiotikum med et snævert spectrum, som er aktivt over for gram-negative baciller, er det ikke sandsynligt, at det medvirker til udbredelsen af resistente bakteriestammer. Den eksklusive virkning af pivmecillinam på PBP-2 fører til en lav krydsresistens med andre betalaktamer (penicilliner og cephalosporiner). Mecillinam har en begrænset følsomhed over for de fleste betalaktamaser (herunder ESBL), der dannes af *Enterobacteriaceae*.

Hos *Enterobacteriaceae* kan resistensen over for mecillinam skyldes en markant produktion af nogle betalaktamaser, samt modifikation af penicillinbindende proteiner.

Følsomhedstesting breakpoints

EUCAST: S ≤ 8 mg/l / R > 8 mg/l (for *E. coli*, *Klebsiella spp*. og *P. mirabilis)*

Generelt følsomme arter

Gram-negative mikroorganismer

*Enterobacter spp.*

*Escherichia coli*

*Klebsiella spp.*

*Proteus mirabilis*

Naturligt resistente arter

Gram-positive mikroorganismer

Enterococcus *faecalis*

*Enterococcus faecium*

*Staphylococcus saprophyticus\**

Gram-negative mikroorganismer

*Pseudomonas spp.*

\*På grund af de høje koncentrationer af mecillinam i urinen, opnås der normalt klinisk virkning ved akut, ukompliceret cystitis, der forårsages af *S. saprophyticus*.

Klinisk virkning mod specifikke patogener

Der er blevet vist virkning i kliniske studier mod patogener, der var følsomme over for mecillinam *in vitro* ved behandling af akut, ukompliceret cystitis. Mecillinam er en beta-lactam med et snævert aktivitetsspektum mod Gram-negative baciller. Mecillinam er meget aktiv mod *E. coli, Klebsiella spp, Proteus spp.* og *Enterobacter spp*. For *S. saprophyticus*, som udviser en følsomhed på grænsen *in vitro*, skyldes følsomheden *in vivo* den høje koncentration af mecillinam, der udskilles i urinen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption, fordeling, biotransformation

Pivmecillinamhydrochlorid er mecillinams prodrug. Det hydrolyseres i kroppen til mecillinam, det aktive antibakterielle middel (se pkt. 5.1)

Efter oral administration af 400 mg pivmecillinam opnås maksimale koncentrationer på ca. 3 µg/ml inden for 1-1½ timer efter dosering. Biotilgængeligheden af oral administreret pivmecillinam er ca. 60-70 %. Biotilgængeligheden af Pivmecillinamhydrochlorid ”Orifarm”-tabletter påvirkes ikke af at tage tabletterne sammen med mad.

Elimination

Halveringstiden for elimination af mecillinam er ca. 1 time. Det udskilles primært i urinen, med en vis galdeudskillelse. Mecillinam udskilles i høj grad af nyrerne ved filtrering og aktiv tubulær secernering. Probenecid, der hæmmer tubulær secernering, hæmmer også mecillinams elimination. Ca. 60-70 % af det, mecillinam, der når det systemiske kredsløb, udskilles uændret i urinen. Næsten alt udskilles inden for de første 6 timer efter dosering, hvilket fører til koncentrationer i urinen på > 200 mg/l efter oral administration af en 400 mg tablet.

Eliminationen af mecillinam reduceres med ca. 75 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Der er observeret lave koncentrationer af mecillinam hos fostre, i brystmælken og i fostervandet. Proteinbindingen af mecillinam i humant serum er 5-10 %.

Linearitet/non-linearitet

Mecillinam udviser lineær farmakokinetik i det klinisk relevante område.

Der er ikke indberettet om kønsforskelle i mecillinams farmakokinetik.

Klinisk relevant akkumulation af mecillinam finder ikke sted ved dosering op til fire gange daglig, og der er ingen indikation for, at farmakokinetikken ændrer sig med tiden ved gentagen dosering.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Da det er et betalaktamantibiotikum, forventes den bakteriologiske virkning af Pivmecillinamhydrochlorid "Orifarm" til behandling af akutte, ukomplicerede urinvejsinfektioner at afhænge af tidsperioden over MIC.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet.

Ingen carcinogenicitetsdata er tilgængelige for pivmecillinam eller det aktive lægemiddel mecillinam.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hjælpestoffer i tabletkernen:

Cellulose, mikrokrystallinsk

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Hjælpestoffer i filmovertrækket:

Hypromellose 6 cps

Simeticon, emulsion 30 %

Paraffin, syntetisk

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70731

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. januar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. oktober 2024