

Sp. zn. suks41400/2023
a k sp. zn. suks18994/2023, suks35294/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pivinorm 200 mg potahované tablety
Pivinorm 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg pivmecilinam-hydrochloridu. Jedna tableta obsahuje 400 mg pivmecilinam-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Pivinorm 200 mg potahované tablety:

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým písmenem „F“ na jedné straně a číslicí „48“ na opačné straně.

Pivinorm 400 mg potahované tablety:

Bílé až téměř bílé, oválného tvaru se zkosenými hranami, bikonvexní potahované tablety s vyraženým písmenem „T“ na jedné straně a číslicí „64“ na opačné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nekomplikované infekce dolních močových cest vyvolané patogeny citlivými na mecilinam (viz bod 5.1)

Je třeba věnovat pozornost oficiálním doporučením o správném používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající:

Obvyklá dávka je 200-400 mg 3x denně po dobu 3 dnů.

Děti ve věku od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg:

Dávka 20-40 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená do 3 až 4 dávek, maximální denní dávka 1200 mg.

Starší pacienti:

Úprava dávky není nutná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Úprava běžné dávky není nutná.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Úprava dávky není nutná.

Způsob podání

Tablety se mají vždy užít nerozkousané ve vzpřímené poloze (vsedě nebo vestoje) a zapít alespoň polovinou sklenice vody.

Vyhněte se užití těsně před spaním.

Pacienty je nutné upozornit na to, aby si před užitím léku pečlivě přečetli pokyny uvedené v příbalové informaci:

Blistr s odlupovací fólií:

- Tablety se neprotlačují přes fólii blistru.
- Proužek je třeba ohnout a odtrhnout jeden dílek s tabletou podél perforace.
- Poté musí být krycí fólie opatrně odstraněna odloupením směrem od rohu, který je označený šipkou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na peniciliny nebo cefalosporiny.
- Jakékoli zdravotní potíže, které zhoršují průchodnost jícnu (striktury jícnu a/nebo změny v průchodnosti gastrointestinálního traktu).
- Pacienti s dědičnými metabolickými poruchami, například defektem karnitinového přenašeče nebo některou z organických acidurií, jako je methylmalonová acidurie a propionická acidemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ačkoli se neprokázala zkřížená alergie na jiné deriváty penicilinu nebo cefalosporiny, existuje možnost výskytu zkřížené alergie.

Vzhledem k riziku deplece karnitinu (viz bod 5.2) je třeba pivmecilinam používat s opatrností u pacientů se známou karnitinovou deficiencí, nestabilním diabetem mellitem a abnormálně malým množstvím svalové hmoty.

Je třeba se vyhnout dlouhodobé léčbě (delší než 3 týdny) nebo často opakované léčbě tímto lékem kvůli riziku nedostatku karnitinu. Příznaky nedostatku karnitinu zahrnují bolesti svalů, únavu a zmatenost.

Je třeba se rovněž vyhnout souběžné léčbě valproátem nebo jinými léky uvolňujícími kyselinu pivalovou vzhledem k riziku zvýšené exkrece karnitinu (viz bod 4.5).

Přípravek Pivinorm nesmějí užívat pacienti, kteří trpí porfyrií, jelikož užívání pivmecilinamu je spojeno s výskytem záchvatů akutní porfyrie.

Může se vyskytnout průjem/pseudomembranózní kolitida vyvolaná bakterií *Clostridium difficile*. Pacienty s průjmem je proto nutné pečlivě sledovat.

Tablety Pivinorm by se měly užívat nejlépe s jídlem, aby se předešlo vzniku gastrointestinálních obtíží.

Interference výsledků při novorozeneckých screeningových testech

Užití pivmecilinamu krátce před porodem může způsobit falešně pozitivní výsledek testu isovalerické acidemie při novorozeneckém screeningu.

Může to být způsobeno tvorbou pivaloylkarnitinu simulujícího přítomnost isovalerylkarnitinu. Proto se u každého vzorku pozitivního na isovalerovou acidemii u novorozenců doporučuje tento screeningový test zopakovat (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Clearance methotrexátu z těla může být snížena při současném užívání penicilinů. Jestliže je současné užívání penicilinu považováno za nutné, hladiny methotrexátu je potřeba pečlivě sledovat.

Probenecid snižuje vylučování penicilinů a tím zvyšuje hladiny tohoto antibiotika v krvi.

Riziko deficiencie karnitinu se může zvýšit u pacientů, kteří jsou léčeni pivmecilinamem a současně i valproátem (viz bod 4.4).

Baktericidní účinek penicilinů může být snížen současným užíváním bakteriostatik, jako je erythromycin nebo tetracyklin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů získaných z pozorování těhotných žen (více než 1000 výsledků těhotenství) neukazuje na malformativní ani fetální/neonatální toxicitu pivmecilinamu/mecilinamu. Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Pivinorm je možné užívat během těhotenství, pokud je to klinicky nutné. Užití pivmecilinamu krátce před porodem může způsobit falešně pozitivní výsledek testu isovalerické acidemie při novorozeneckém screeningu (viz bod 4.4).

Kojení

Mecilinam je vylučován do mateřského mléka, ale při běžných léčebných dávkách se neočekává žádný vliv přípravku Pivinorm na kojené novorozence/kojence. Přípravek Pivinorm lze užívat během kojení.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné klinické studie nepříznivého vlivu přípravku Pivinorm na fertilitu. V předklinickém testování nebyl zjištěn vliv na fertilitu u potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pivmecilinam nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří gastrointestinální poruchy, jako jsou nauzea, zvracení a průjem.

Byly hlášeny případy výskytu anafylaktických reakcí a fatální pseudomembranózní kolitidy (viz bod 4.4).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny dle klesající závažnosti.

Velmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Méně časté $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$

Vzácné $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$

Velmi vzácné $< 1/10\,000$

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace	
Časté	Vulvovaginální mykotická infekce
Méně časté	Kolitida vyvolaná <i>bakterií Clostridium difficile</i>
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté:	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté:	Snížení hladiny karnitinu
Poruchy nervového systému	
Méně časté:	Bolest hlavy Závratě
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Vertigo
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem Nauzea
Méně časté:	Ezofageální vřed Ezofagitida Ulcerace v dutině ústní Zvracení Bolest břicha Dyspepsie
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté:	Vyrážka* Kopřivka Svědění
Není známo:	Angioedém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Únava

*Byly hlášeny různé typy kožních reakcí, jako například erytematózní, makulární nebo makulopapulární.

Nežádoucí účinky ve třídě beta-laktamových antibiotik:

Mírné reverzibilní zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), alkalické fosfatázy a bilirubinu.

Neutropenie

Eosinofilie

Pediatrická populace

Na základě omezených údajů se očekává, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí není odlišná od těch, které jsou pozorovány u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nadměrné dávky pravděpodobně vyvolají nauzeu, zvracení, bolest břicha a průjem. Léčba má být omezená na symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: peniciliny se širokým spektrem,
ATC kód: J01CA08

Mechanismus účinku

Pivmecilinam je neaktivní proléčivo, jež se rychle hydrolyzuje na aktivní formu mecilinam, což je amidino-penicilinátový derivát kyseliny 6-aminopenicilanové. Mecilinam inhibuje syntézu buněčné stěny díky své schopnosti vázat se u gramnegativních bakterií na protein PBP2. Od jiných penicilinů se tedy odlišuje místem působení v buněčné stěně bakterií. Jako jiné beta-laktamové antibakteriální látky má mecilinam hlavně baktericidní účinek. Antibiotická aktivita mecilinamu je zaměřená především na gramnegativní bakterie. Synergický účinek kombinace mecilinamu a jiných beta-laktamových antibakteriálních látek byl prokázán proti enterobakteriím *Enterobacteriaceae*.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Antibakteriální účinnost je závislá na době, kdy volná koncentrace v krevním séru/moči převyší hodnotu MIC.

Mechanismus rezistence

Mecilinam je v různé míře inaktivován beta-laktamázi.

Klinická účinnost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a v průběhu času, a je proto žádoucí získat místní informace o rezistenci, zejména jde-li o léčbu závažných infekcí. Je-li lokální prevalence rezistence taková, že prospěšnost léku je přinejmenším u některých typů infekcí nejistá, je nezbytné požádat o radu odborníka.

Druhy s obvyklou citlivostí:

Gramnegativní mikroorganismy:

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Přirozeně rezistentní mikroorganismy:

Grampozitivní mikroorganismy:

Enterococcus spp.

*Staphylococcus saprophyticus**

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Gramnegativní mikroorganismy:

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

* klinického účinku je běžně dosaženo u infekcí močového traktu způsobených stafylokokem *S. saprophyticus* díky vysokým koncentracím mecilinamu v moči.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pivmecilinam se z gastrointestinálního traktu dobře vstřebává (60–80 %) a nespecifickými esterázami se rychle hydrolyzuje na aktivní léčivou látku mecilinam, kyselinu pivalovou a formaldehyd. Přítomnost jídla v žaludku zřejmě nemá výrazný vliv na absorpci. Nejvyšší hodnoty koncentrace mecilinamu v plazmě (asi 2,3 µg/ml) byly dosaženy po 1 až 2 hodinách po perorálním podání 200 mg dávky pivmecilinamu.

Distribuce

Mecilinam se váže pouze na 5–10 % proteinů krevní plazmy.

Eliminace

Mecilinam se vylučuje v nezměněné formě (zhruba z 50 %) močí s poločasem eliminace 1–1,5 hodiny. Malé množství se vylučuje také žlučí.

Kyselina pivalová, která vzniká při hydrolýze pivmecilinamu, se částečně vylučuje jako konjugát s karnitinem. Po 7–10 dnech léčby nejvyšší doporučenou dávkou pivmecilinamu dojde k redukci celkového karnitinového poolu přibližně o 10 % (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. S pivmecilinamem ani s aktivní léčivou látkou mecilinamem nebyly provedeny žádné studie genotoxicity či hodnocení kancerogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Pivinorm 200 mg potahované tablety:

Blistr (s protlačovací fólií): 3 roky
Blistr (s odlupovací fólií): 2 roky
HDPE obal: 3 roky

Pivinorm 400 mg potahované tablety:

Blistr (s protlačovací fólií): 3 roky
HDPE obal: 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr (s protlačovací fólií): Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

Blistr: (s odlupovací fólií): Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

HDPE obal: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety Pivinorm jsou k dispozici v trojvrstevném laminovaném blistru tvarovaném za studena (Al-Al) s protlačovací fólií (obě síly přípravku), v čtyřvrstevném blistru tvarovaném za studena (Al-Al) s odlupovací fólií (pouze tablety 200 mg) nebo v obalu z HDPE (obě síly přípravku).

V každém HDPE obalu je vložen sáček se 2 g silikagelu, který slouží jako vysoušedlo.

Velikosti balení:

Pivinorm 200 mg potahované tablety:

Blistr (s protlačovací fólií): 2, 9, 10, 14 a 100 tablet.

Blistr (s odlupovací fólií): 2, 9, 10, 14 a 100 tablet.

HDPE obal: 9, 14, 15, 20, 30, 40 a 100 tablet.

Pivinorm 400 mg potahované tablety:

Blistr (s protlačovací fólií): 9, 10, 15, 20, 90 a 100 tablet.

HDPE obal: 10, 15 a 20 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Herbacos Recordati s.r.o.

Štrossova 239

530 03 Pardubice

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Pivinorm 200 mg potahované tablety: 15/627/16-C

Pivinorm 400 mg potahované tablety: 15/628/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 1. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 10. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 6. 2023