

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pivmelam® 200 mg Filmtabletten
Pivmelam® 400 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Pivmelam® 200 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 200 mg
Pivmecillinamhydrochlorid.

Pivmelam® 400 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 400 mg
Pivmecillinamhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Pivmelam® 200 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten, welche auf einer Seite mit einem 'F' und auf der anderen Seite mit einer '48' geprägt sind.

Pivmelam® 400 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten, welche auf einer Seite mit einem 'T' und auf der anderen Seite mit einer '64' geprägt sind.

4. Klinische Angaben
4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung unkomplizierter Infektionen des unteren Harntraktes, hervorgerufen durch Mecillinam-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1).

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Erwachsene und Jugendliche:

Die übliche Dosis beträgt 3 mal täglich 200-400 mg über 3 Tage.

Kinder ab 6 Jahren mit weniger als 40 kg Körpergewicht

20-40 mg/kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf 3 bis 4 Einzeldosen, maximale tägliche Dosis 1200 mg.

Ältere:

Es ist keine Anpassung der Dosis notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Es ist keine Anpassung der normalen Dosis notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Es ist keine Anpassung der Dosis notwendig.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten unzerkaut mit mindestens einem halben Glas Wasser sitzend oder stehend eingenommen werden. Die Einnahme des Arzneimittels kurz vor dem Schlafengehen sollte vermieden werden.

Die Patienten sollten gebeten werden, die Packungsbeilage vor der Einnahme des Arzneimittels sorgfältig zu lesen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen oder Cephalosporinen.

- Alle Bedingungen, die den Durchgang durch die Speiseröhre beeinträchtigen (Verengung der Speiseröhre und/oder obstruktive Veränderungen im Magen-Darm-Trakt).

- Bei Patienten mit genetischen Stoffwechselstörungen, wie Carnitin-Transporter-Defekte oder organische Azidurie wie Methylmalonazidurie und Propionazidämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Pivmecillinam wurden schwere Hautreaktionen (SCAR) wie Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Die Patienten sollten bei der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen hin überwacht werden. Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist die Behandlung mit Pivmelam® sofort abzusetzen und es müssen eine geeignete Behandlung und/oder entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Auch wenn eine Kreuzallergie mit anderen Penicillin-Derivaten oder Cephalosporinen nicht nachgewiesen ist, besteht die Möglichkeit einer Kreuzallergie.

Aufgrund des Risikos eines Carnitin-Mangels (siehe Abschnitt 5.2) sollte Pivmecillinam bei Patienten mit bekanntem Carnitin-Mangel, instabilem Diabetes mellitus und ungewöhnlich kleiner Muskelmasse mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Langzeitbehandlung (über 3 Wochen) oder eine häufig wiederholte Behandlung sollte vermieden werden wegen der Gefahr eines Carnitinmangels. Zu den Symptomen eines Carnitinmangels gehören Muskelschmerzen, Müdigkeit und Verwirrung. Eine gleichzeitige Behandlung mit Valproat oder anderen Arzneimitteln, die Pivalinsäure freisetzen, sollte aufgrund des Risikos einer erhöhten Ausscheidung von Carnitin vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Pivmelam® sollte nicht von Patienten mit Porphyrie angewendet werden, da

Pivmecillinam mit akuten Anfällen von Porphyrie assoziiert wurde.

Ein durch *Clostridium difficile* verursachter Durchfall/pseudomembranöse Kolitis kann auftreten. Patienten mit Durchfall sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Beeinflussung beim Neugeborenen-Screening

Die Einnahme von Pivmecillinam kurz vor der Geburt kann beim Neugeborenen-Screening zu einem falsch-positiven Testergebnis auf Isovalerialanazidämie beim Neugeborenen führen. Dies kann auf die Bildung von Pivaloylcarnitin zurückzuführen sein, welches die Anwesenheit von Isovalerylcarnitin simuliert. Es wird daher empfohlen, für jede Probe, die von Neugeborenen stammt und positiv auf Isovalerialanazidämie getestet wurde, ein Zweitverfahren als Screening-Test durchzuführen (siehe Abschnitt 4.6).

Pivmelam® Filmtabletten sollten bevorzugt während der Mahlzeit eingenommen werden, um gastrointestinale Störungen zu vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Ausscheidung von Methotrexat kann durch die gleichzeitige Anwendung von Penicillinen vermindert werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird, sollten die Methotrexat-Werte engmaschig überwacht werden.

Probenecid reduziert die Ausscheidung von Penicillinen und erhöht damit den Blutspiegel des Antibiotikums.

Das Risiko eines Carnitin-Mangels kann bei Patienten, die Pivmecillinam gleichzeitig mit Valproat erhalten, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Die bakterizide Wirkung von Penicillinen kann durch die gleichzeitige Anwendung von bakteriostatisch wirkenden Arzneimitteln wie Erythromycin oder Tetracyclin beeinträchtigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Pivmecillinam/Mecillinam hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Pivmelam® kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Die Einnahme von Pivmecillinam kurz vor der Geburt kann beim Neugeborenen-Screening zu einem falsch-positiven Testergebnis auf Isovalerialanazidämie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Mecillinam wird in die Muttermilch ausgeschieden, aber bei therapeutischen Dosen von Pivmelam® sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene / Kinder zu erwarten. Pivmelam® darf während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität

In Bezug auf Fertilität wurden bislang keine klinischen Studien mit Pivmelam® durchgeführt. In einer präklinischen Studie wurde kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Ratten gesehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pivmelam® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen.

Anaphylaktische Reaktionen und tödlich verlaufende pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) wurden berichtet.

Es wurden schwere Hautreaktionen (SCAR) einschließlich Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
- Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
- Sehr selten: < 1/10.000
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Vulvovaginale Pilzinfektion
<i>Gelegentlich:</i>	<i>Clostridium difficile</i> Kolitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Gelegentlich:</i>	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Gelegentlich:</i>	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Gelegentlich:</i>	Niedriger Carnitinspiegel
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Gelegentlich:</i>	Kopfschmerzen Benommenheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Gelegentlich:</i>	Vertigo
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig:</i>	Durchfall Übelkeit
<i>Gelegentlich:</i>	Ösophageale Ulzeration Ösophagitis Mundulzera Erbrechen Bauchschmerzen Verdauungsstörung
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich:</i>	Beeinträchtigung der Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Gelegentlich:</i>	Hautausschlag* Urtikaria Juckreiz
<i>Nicht bekannt:</i>	Angioödem Schwere Hautreaktionen** einschließlich Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Gelegentlich:</i>	Müdigkeit

* Berichtet wurden verschiedene Arten von Ausschlägen wie erythematöse, makulare oder makulo-papuläre Hautreaktionen

**Nach der Markteinführung wurden sehr wenige Fälle gemeldet; die Häufigkeit kann nicht ermittelt werden.

Nebenwirkungen der Betalaktam-Antibiotika-Gruppe

Leichter reversibler Anstieg von Asparat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), alkalischer Phosphatase und Bilirubin
Neutropenie
Eosinophilie

Kinder und Jugendliche

Basierend auf begrenzten Daten ist davon auszugehen, dass Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen gleich sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,

Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Überdosierung von Pivmelam® sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall zu erwarten. Die Behandlung sollte auf symptomatische und unterstützende Maßnahmen beschränkt sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum

ATC-Code:

J01CA08

Wirkmechanismus

Pivmecillinam ist ein inaktives Prodrug, welches schnell in die aktive Form Mecillinam, ein Amidinopenicillansäure-Derivat von 6-Aminopenicillansäure, hydrolysiert wird. Mecillinam hemmt in

gramnegativen Bakterien die Zellwandsynthese durch Bindung an PBP-2 und unterscheidet sich damit bezüglich des Wirkortes von anderen Penicillinen.

Analog zu anderen Betalactam-Antibiotika, wirkt Mecillinam vor allem bakterizid. Die antibiotische Aktivität von Mecillinam ist primär gegen gramnegative Bakterien gerichtet. Es wurde ein synergistischer Effekt der Kombination von Mecillinam mit anderen Betalactam-Antibiotika gegen Enterobakterien nachgewiesen.

Pharmakokinetische / pharmakodynamische Wirkungen

Die antibakterielle Wirksamkeit hängt von der Zeit ab, in der die freie Konzentration im Serum / Urin den MHK-Wert übersteigt.

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Version 14.0 MHK-Wert für Enterobacterales (nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen, *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp., *Enterobacter* spp. und *P. mirabilis*): S ≤ 8 mg/l; R > 8 mg/l.

Mechanismen für Resistenzen

Mecillinam wird unterschiedlich stark durch β-Laktamasen inaktiviert.

Klinische Wirksamkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit des Wirkstoffes bei zumindest einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Gram-negative Mikroorganismen:

Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Proteus mirabilis

Von Natur aus resistente Spezies:

Gram-positive Mikroorganismen:

Enterococcus spp.
*Staphylococcus saprophyticus**
Staphylococcus spp.,
Streptococcus spp.

Gram-negative Mikroorganismen:

Pseudomonas spp.
Serratia spp.

* Bei Harnwegsinfekten durch *S. saprophyticus* wird die klinische Wirkung in der Regel durch die hohen Konzentrationen von Mecillinam im Urin erzielt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pivmecillinam wird aus dem Magen-Darm-Trakt gut resorbiert (60-80 %) und schnell durch unspezifische Esterasen zur aktiven Substanz Mecillinam sowie zu Pivalinsäure

und Formaldehyd hydrolysiert. Die Resorption wird durch im Magen befindliche Nahrung nicht entscheidend beeinflusst. Die maximale Plasmakonzentration von Mecillinam (etwa 2.3 µg/ml) wird 1-2 Stunden nach einer oralen Dosis von 200 mg Pivmecillinam erreicht.

Verteilung

Mecillinam wird nur zu 5-10 % an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Die Halbwertszeit beträgt 1-1,5 Stunden. Mecillinam wird unverändert (etwa 50 %) in den Urin ausgeschieden. Eine geringe Menge wird auch über die Galle eliminiert.

Pivalinsäure, welche durch Hydrolyse von Pivmecillinam gebildet wird, wird teilweise als Konjugat mit Carnitin ausgeschieden. Nach einer Behandlungsdauer von 7-10 Tagen mit der höchsten empfohlenen Dosis von Pivmecillinam ist der Carnitinpool um etwa 10 % reduziert. (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse der konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholter Exposition, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität deuten nicht auf ein besonderes Risiko für den Menschen hin. Für Pivmecillinam oder seine aktive Form Mecillinam liegen keine Daten zur Karzinogenität vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pivmelam® 200 mg Filmtabletten

Durchdrück-Blisterpackung: 3 Jahre

Pivmelam® 400 mg Filmtabletten

Durchdrück-Blisterpackung: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchdrück-Blisterpackung: Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pivmelam® 200 mg Filmtabletten

Pivmelam® Filmtabletten sind in dreifach laminierten Kalt-Form-(Alu-Alu-) Blisterpackungen mit Durchdrückdeckfolie verfügbar.

Packungsgrößen:

Durchdrück-Blisterpackung: 2, 9, 10, 14 und 100 Tabletten.

Pivmelam® 400 mg Filmtabletten

Pivmelam® Filmtabletten sind in dreifach laminierten Kalt-Form-(Alu-Alu-) Blisterpackungen mit Durchdrückdeckfolie verfügbar.

Packungsgrößen:

Durchdrück-Blisterpackung: 9, 10, 15, 20, 90 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 03 51 / 3 36 33
Fax: 03 51 / 3 36 34 40
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. Zulassungsnummer(n)

Pivmelam® 200 mg Filmtabletten
97331.00.00

Pivmelam® 400 mg Filmtabletten
97332.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

12.07.2017 / 09.12.2021

10. Stand der Information

September 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig