

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİVMESİD 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 400 mg pivmesilinam hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, kapsül görünümlü, bir yüzü düz bir yüzü çentikli film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PİVMESİD mesilinama duyarlı mikroorganizmaların (bk. Bölüm 5.1) neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Üriner sistem enfeksiyonları

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin ve vücut ağırlığı 40 kg üzerinde olan çocuklarda:

- Üriner sistem enfeksiyonlarında günde 3 defa 1 tablet

Uygulama şekli:

Tercihen yemeklerle veya yemeklerden hemen sonra, en az yarım bardak su yardımı ile oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları azalmış kişilerde mesilinamın böbreklerden atılımı gecikir, ancak erişkinlerde önerilen dozlarda kullanıldığında ilacın önemli seviyelerde birikmesi beklenmez. Dozun ayarlanması gerekmez (bk. Bölüm 5.2)



Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde dozun ayarlanması gerekmez (bk. Bölüm 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı 40 kg altında olan çocuklarda aşağıdaki dozlar önerilir.

- Üriner sistem enfeksiyonları için 3 ila 4 doza bölünmüş şekilde 20-40 mg/kg/gün

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda mesilinamın böbreklerden atılımı gecikir, ancak erişkinlerde önerilen dozlarda kullanıldığında ilacın önemli seviyelerde birikmesi beklenmez. Dozun ayarlanması gerekmez (bk. Bölüm 5.2)

4.3 Kontrendikasyonlar

Pivmesilinamın aşağıdaki durumlarda kullanımı kontrendikedir:

- Etkin madde ya da Bölüm 6.1’de yazılmış bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Penisilin ve/veya sefalosporinlere karşı aşırı duyarlılık,
- Özofagusun boşalmasını veya özofagustan geçişi engelleyen herhangi bir durum,
- Karnitin transport defekti, metilmalonik asidüri veya propiyonik asidemi gibi şiddetli karnitin eksikliğine yol açtığı bilinen genetik metabolik anormallikler.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Uzun süreli kullanımlarda rutin böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilir.
- *Clostridium difficile*’nin neden olduğu psödomembranöz kolit oluşabilir. Kullanımdan sonra ishal ortaya çıkarsa, psödomembranöz kolit olasılığı değerlendirilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.
- Pivmesilinam akut porfiri atakları ile ilişkilendirildiğinden porfirili hastalarda PİVMESİD tabletler kullanılmamalıdır.
- Esas olarak böbrekler yoluyla atılan diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara tekrarlanan dozlar verilirse, kandaki mesilinam seviyeleri yükselir.
- Karnitin düzeylerinin azalma riskini artırdığı için, valproik asit, valproat veya pivalik asit serbestleşmesine neden olan diğer ilaçlar ile eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.
- Karnitin düzeylerinin azalma olasılığı nedeniyle, PİVMESİD tabletler uzun süreli veya sık tekrarlanan tedavilerde dikkatli kullanılmalıdır. Karnitin düzeylerinin azalması ile ilgili semptomlar arasında kas ağrıları, yorgunluk ve konfüzyon bulunur.
- Özofagus ülserasyonu riski nedeniyle, tabletler en az yarım bardak sıvı ile birlikte alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Eşzamanlı kullanıldığında, probenesid mesilinamın atılımını azaltarak kan seviyelerinin yükselmesine neden olur.
- Penisilinler ile birlikte kullanıldığında metotreksatın klerensi azalabilir.



- Valproik asit, valproat veya pivalik asit serbestleşmesine neden olan diğer ilaçlar ile eş zamanlı kullanımından (karnitin düzeylerinin azalma riskini artırdığı için) kaçınılmalıdır.
- Eritromisin, tetrasiklin gibi bakteriyostatik antibiyotiklerle beraber kullanılması mesilinamin bakterisidal etkisini engelleyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Bu antibiyotik ile tedavi sırasında kusma veya diyare olmadığı sürece, kullanılmakta olan kombine oral kontraseptiflere ek olarak başka kontrasepsiyon yöntemlerine (kondom gibi) ihtiyaç yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim ve/veya doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlardan elde edilen büyük çaplı verilere göre (1.000'den fazla gebelikte) gebelikte pivmesilinam/mesilinam kullanımı ile malformasyon veya fetal/neonatal toksisite gözlenmemiştir. Klinik olarak gerekli olduğu durumlarda gebelikte kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Mesilinam insan sütüne geçer, ancak PİVMESİD'in terapötik dozlarında anne sütüyle beslenen yenidoğanlar/bebekler üzerinde herhangi bir etkisi beklenmemektedir. PİVMESİD emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

PİVMESİD'in fertilite üzerindeki etkisine ilişkin klinik çalışma yoktur. Preklinik bir çalışmada, sıçanlardaki fertilite üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisinin olmadığı veya göz ardı edilebilir kadar az olduğu bildirilmiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.



En sık bildirilen istenmeyen etkiler bulantı ve ishaldir.

Anafilaktik reaksiyonlar ve fatal psödomembranöz kolitte bildirilmiştir (bk. Bölüm 4.4).

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şu şekildedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Vulvovajinal mikotik enfeksiyon

Yaygın olmayan: *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Karnitin düzeylerinde azalma

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, karın ağrısı, dispepsi, özofagus ülseri, özofajit, ağızda ülserasyon

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon anormallikleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü*, ürtiker, kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Yorgunluk

* Eritematöz, maküler veya makülopapüler gibi farklı deri döküntüleri bildirilmiştir.

Beta-laktam antibiyotiklerin sınıfa ait istenmeyen etkileri:

ALT, AST, alkalen fosfataz ve bilirubinde hafif, geri dönüşümlü artış,

Nötropeni,

Eozinofili

Pediyatrik popülasyon:

Sınırlı verilere göre, çocuklardaki advers reaksiyonların sıklığı, türü ve ciddiyetinin yetişkinlerdeki ile aynı olması beklenmektedir.



Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pivmesilinam ile doz aşımı bildirimi olmamıştır. Aşırı dozda kullanımı mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishale neden olabilir.

Doz aşımında semptomatik ve destekleyici tedavi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antiinfektifler, Geniş spektrumlu penisilinler
ATC kodu: J01CA08

PİVMESİD bir ön ilaç (pro-drug) olan pivmesilinam içerir.

PİVMESİD, oral olarak aktif bir antibiyotiktir. Kimyasal olarak amidinopenisillanik asit olan mesilinamın pivaloiloksimetilesteridir. Oral uygulamada iyi emilir ve ardından kanda, mide-bağırsak mukozasında ve diğer dokularda bulunan spesifik olmayan esterazlar tarafından aktif antibakteriyel ajan olan mesilinama hidrolize edilir.

PİVMESİD *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersina*'nın içinde bulunduğu birçok *Enterobacteriaceae*'ya karşı son derece etkilidir.

PİVMESİD pratik olarak mesilinama dirençli olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus faecalis* gibi gram pozitif bakterilere ve organizmalara karşı daha az etkilidir.

PİVMESİD penisilinler ve sefalosporinler gibi, bakteri hücre duvarının biyosentezini engellerken, bu inhibisyonun hedefi farklıdır. Bu farklı etki modu, muhtemelen PİVMESİD ile çeşitli penisilinler ve sefalosporinler arasında hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak görülen sinerjistik etkiden sorumludur.

PİVMESİD'in normal cilt, ağız, bağırsak ve vajinal mikroflora üzerindeki etkisi düşüktür.

Direnç:

Gram negatif basillere karşı etkili olan dar spektrumlu antibiyotikler gibi pivmesilinamda dirençli olan bakteri suşlarına karşı etkili değildir.

Pivmesilinamın PBP-2 (penisilin bağlayan protein) üzerindeki özel etkisi sayesinde diğer beta-laktamlarla çapraz direnç düşüktür. Mesilinam *Enterobacteriaceae* türleri tarafından üretilen beta-laktamazların (ESBL dahil) çoğuna karşı sınırlı duyarlılığa sahiptir. *Enterobacteriaceae* türlerinin mesilinama karşı direnci bazı beta-laktamazların belirgin olarak üretimine veya penisilin bağlayan proteinlerdeki modifikasyona olabilir.

Sınır değerleri:

EUCAST: Duyarlı ≤ 8 mg/L, Dirençli > 8 mg/L (*E. coli*, *Klebsiella* türleri ve *P. mirabilis* için)



Genellikle duyarlı türler
Gram negatif mikroorganizmalar
<i>Enterobacter</i> türleri
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> türleri,
<i>Proteus mirabilis</i>
Doğal dirençli türler
Gram pozitif mikroorganizmalar
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> *
Gram negatif mikroorganizmalar
<i>Pseudomonas</i> türleri

*Mesilinamın idrardaki yüksek konsantrasyonu nedeni ile, *S. saprophyticus*' un neden olduğu komplike olmamış akut sistitte klinik etki normalde elde edilir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

Bir beta-laktam antibiyotik olan pivmesilinamın, komplike olmamış akut sistit tedavisindeki bakteriyolojik etkisinin MİK üzerindeki zamana bağlı olması beklenir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pivmesilinam emilimden sonra hızla aktif madde olan mesilinama hidrolize olur.

Erişkinlerde 400 mg, çocuklarda vücut ağırlığına göre 10 mg/kg uygulanmasından 1 saat sonra mesilinam ortalama 5 mikrogram/mL'lik plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşır.

Eşzamanlı probenesid uygulanması, mesilinamın böbrekler ile atılımını geciktirerek plazma seviyelerinin daha uzun süreli olmasına neden olur. Tabletlerin yiyecekler ile birlikte alınması pratik olarak PİVMESİD'in emilimini etkilemez.

Dağılım:

Serum yarılanma ömrü 1,2 saattir. Proteinlere bağlanma oranı %5-10'dur.

Mesilinam kısmen safra yolu ile atılır, safradaki konsantrasyonu plazma seviyelerinin 3 katına kadar ulaşır.

Biyotransformasyon:

Bir ön ilaç olan pivmesilinam hidroklorür vücutta aktif antibakteriyel ajan olan mesilinama hidrolize olur.

Eliminasyon:

Verilen dozun yaklaşık %50'si ilk altı saat içinde idrar ile mesilinam olarak atılır. Mesilinam başlıca filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonla idrar yolundan ve kısmen safra yolundan atılır.



Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Terapötik doz aralığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonları azalmış kişilerde mesilinamın böbreklerden atılımı gecikir, ancak erişkinlerde önerilen dozlarda kullanıldığında ilacın önemli seviyelerde birikmesi beklenmez.

Yaş

Yaşlılarda mesilinamın böbreklerden atılımı gecikir, ancak erişkinlerde önerilen dozlarda kullanıldığında ilacın önemli seviyelerde birikmesi beklenmez.

Cinsiyet

Mesilinam farmakokinetiğinde cinsiyete bağlı farklılıklar bildirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, üreme ve gelişme toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike gözlenmemiştir. Pivmesilinam veya aktif ilaç olan mesilinam için genotoksikite veya karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz

Hidroksipropil Selüloz

Magnezyum Stearat

Hipromelloz

Titanyum Dioksit

Beyaz Vaks (arı kaynaklı)

Triasetin

Kaprilik/ Kaprik Trigliserit

Kolloidal Silikon Dioksit

6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği



Karton kutuda, 15 tabletlik Poliamid/Al/PVC/Al folyo blister ambalajda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2024/562

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

