

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Selexid® 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 200 mg Pivmecillinamhydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Selexid-Filmtabletten sind weiße, kreisrunde, konvexe Tabletten mit Filmüberzug, mit der Prägung des Assyrischen Löwen auf der einen und der Zahl „137“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Selexid wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren:

Akute, unkomplizierte Harnwegsinfektionen sowie Salmonellosen, die durch Mecillinamempfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei jeder Verordnung von Antibiotika sind die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 6 Jahre (mit mehr als 40 kg Körpergewicht):

Akute Harnwegsinfekte (Cystitis, Pyelitis, Pyelonephritis):

3mal täglich eine Filmtablette bei einer Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen.

Bei unkomplizierter, akuter Cystitis ist die Gabe von 2mal täglich 2 Filmtabletten über 3 Tage angezeigt.

Asymptomatische oder symptomatische Schwangerschaftsbakteriurie: 3mal täglich eine Filmtablette bei einer Behandlungsdauer von 1 Woche.

Salmonellosen: 3mal täglich 2 bis 4 Filmtabletten während 2 Wochen.

Salmonellenausscheider: 3mal täglich 2 – 4 Filmtabletten während 2 – 4 Wochen.

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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die renale Ausscheidung von Mecillinam ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verzögert. Anfangsdosis und Dosisintervalle können unverändert bleiben, nur die Erhaltungsdosis muss dem Grad der Niereninsuffizienz entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden.

Kreatinin-Clearance 30 ml/min oder höher: volle Dosis; 10 – 30 ml/min: 50% der Dosis; unter 10 ml/min: 25% der Dosis.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Es ist keine Anpassung der Dosis notwendig.

Ältere Menschen

Die renale Ausscheidung von Mecillinam ist bei älteren Menschen verzögert. Eine signifikante Akkumulation des Arzneimittels ist bei der empfohlenen Dosierung für Erwachsene jedoch nicht wahrscheinlich. Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Selexid-Filmtabletten werden unzerkaut während einer Mahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit (zum Beispiel ein Glas Wasser) eingenommen, um das Risiko einer Reizung oder Ulzeration des Ösophagus zu minimieren.

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen Penicilline oder Cephalosporine.

Obstruktive Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, die die Passage durch den Ösophagus beeinträchtigen.

Genetische Stoffwechsel – Anomalien, die zu Carnitinmangel führen, wie Carnitin – Transporter – Defekt, Methylmalonazidurie und Propionazidämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Selexid wurden schwere Hautreaktionen (SCAR) wie Arzneimittelreaktion 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 Selexid sofort abzusetzen und es müssen eine geeignete Behandlung und/oder entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Bei fast allen Antibiotika wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiertes Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. Sollte eine Antibiotika-assoziiertes Kolitis auftreten, muss Selexid sofort abgesetzt, ein Arzt aufgesucht und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in diesem Fall kontraindiziert.

Während einer längerfristigen Behandlung sollten die Organfunktionen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, regelmäßig kontrolliert werden.

Bei längerfristiger Anwendung kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Erregern kommen.

Selexid sollte nicht von Patienten, die an Porphyrie leiden verwendet werden, da Pivmecillinam mit akuten Porphyrie-Attacken assoziiert wird.

Die gleichzeitige Behandlung mit Valproinsäure, Valproat oder anderen Arzneimitteln, die zu einer Freisetzung von Pivalinsäure führen, sollte aufgrund des erhöhten Risikos einer Carnitin-Depletion vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Selexid Filmtabletten sollten mit Vorsicht für langfristige oder häufig wiederholte Behandlung verwendet werden, da die Möglichkeit einer Carnitin-Depletion besteht. Symptome einer Carnitin-Depletion sind Muskelschmerzen, Fatigue und Verwirrung.

Beeinflussung beim Neugeborenen-Screening: Die Einnahme von Pivmecillinam kurz vor der Geburt kann beim Neugeborenen-Screening zu einem falsch positiven Testergebnis auf Isovalerianazidämie 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 Isovalerianazidämie getestet wurde, ein Zweitverfahren als Screening-Test durchzuführen (siehe Abschnitt 4.6).

Die Selexid-Tabletten müssen wegen des Risikos einer Ösophagus-Ulzeration mit mindestens einem halben Glas Flüssigkeit eingenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid vermindert die Ausscheidung von Mecillinam und erhöht damit den Blutspiegel des Antibiotikums.

Die Methotrexat-Clearance kann bei gleichzeitiger Einnahme von Penicillinen vermindert sein.

Die bakterizide Wirkung von Penicillin kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln mit bakteriostatischer Wirkung gehemmt werden, beispielsweise Erythromycin und Tetracyclin

Die gleichzeitige Behandlung mit Valproinsäure, Valproat oder anderen Arzneimitteln, die zu einer Freisetzung von Pivalinsäure führen, sollte aufgrund des erhöhten Risikos einer Carnitin-Depletion vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 hin. Selexid kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Es wurden einige Fälle von falsch positiven Neugeborenen-Screeningtests gemeldet, die das Vorliegen einer Isovalerianazidämie simulieren. Die Einnahme von Pivmecillinam kurz vor der Geburt kann beim Neugeborenen-Screening zu einem falsch positiven Testergebnis auf Isovalerianazidämie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Mecillinam geht in die Muttermilch über, aber bei therapeutischen Dosen von Selexid sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten. Selexid kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien über die Auswirkung von Selexid auf die Fertilität vor. Die präklinischen Studien zeigten keine Auswirkung auf die Fertilität bei Ratten.

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

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

Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 "Nebenwirkungen") kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Bewertung der Häufigkeit von Nebenwirkungen beruht auf zusammengefassten Datenanalysen von klinischen Studien und Spontanberichten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Nausea und Diarrhö.

Anaphylaktischer Schock und tödliche pseudomembranöse Kolitis wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden schwere Hautreaktionen (SCAR) einschließlich Arzneimittelreaktion 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).

Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank kodiert und beginnen mit der jeweils häufigsten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Vulvovaginale Pilzinfektion
Gelegentlich	<i>Clostridium difficile</i> Kolitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion
Nicht bekannt	Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Verminderte Carnitin-Werte
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Kopfschmerzen Benommenheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhöe Nausea
Gelegentlich	Erbrechen Abdominale Beschwerden Dyspepsie Ösophageale Ulzeration Ösophagitis Mund Ulzeration
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Rash*

	Urticaria Pruritus
Nicht bekannt	<u>Schwere Hautreaktionen** einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse</u> Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Fatigue

*verschiedene Arten von Rash wie erythematös, makulär oder makulo-papulär wurden beschrieben.

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

Klassenspezifische Nebenwirkungen von Beta-Lactam-Antibiotika

Leichte, reversible Erhöhungen der GOT, GPT, alkalischen Phosphatase und des Bilirubins
Leukopenie
Eosinophilie

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der begrenzten Daten wird bei Kindern dieselbe Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen erwartet.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit einer Selexid-Überdosierung. Das Auftreten von Nausea, Erbrechen, abdominalen Schmerzen und Diarrhoe sind nach einer übermäßigen Menge von Selexid wahrscheinlich.

Die Behandlung sollte sich auf symptomatische und unterstützende Maßnahmen beschränken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Betalactam-Antibiotika, Penicilline, Penicilline mit erweiterten Wirkungsspektrum

ATC-Code: J01CA08

Wirkmechanismus:

Selexid ist ein oral wirksames Antibiotikum und enthält das Prodrug Pivmecillinam. Chemisch entspricht es dem Pivaloyloxymethylester der Amidinopenicillin-Säure, Mecillinam. Bei oraler Verabreichung wird Pivmecillinam gut absorbiert und anschließend im Körper durch unspezifische Esterase im Blut, Magen-Darm-Schleimhaut und anderen Geweben zu Mecillinam, dem aktiven antibakteriellen Wirkstoff hydrolysiert. Mecillinam ist ein Beta-Lactam Antibiotikum mit einem engen Wirkspektrum. Es wirkt hauptsächlich gegen gram-negative Bakterien, indem es in dessen Biosynthese der Zellwand eingreift.

Mecillinam bindet bevorzugt an dem Penicillin bindenden Protein 2 (PBP-2) in der Zellwand von gramnegativen Bakterien (im Gegensatz zu den meisten anderen Betalaktam-Wirkstoffen, die vorzugsweise an gramnegativen PBP-1A,-1B oder -3 ansetzen). Synergien sind dann zu beobachten, wenn Mecillinam mit anderen Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Ampicillin, Amoxicillin, Cefoxitin, Cefalotin, Cefazolin, Cefradin, Cefamandol, Ceftazidim und Ceftriaxon, gegen ausgewählte Isolate der meisten Enterobakterien kombiniert wird.

Selexid hat geringen Einfluss auf die normale Mikroflora der Haut sowie die orale, intestinale und vaginale Mikroflora.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitdauer des Wirkstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ($T > \text{MHK}$) gilt als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Selexid.

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

EUCAST: S \leq 8 mg/l / R $>$ 8 mg/l (Für *E. coli*, *Klebsiella* spp und *P. mirabilis*)

Üblicherweise empfindliche Erreger

Gram-negative Mikroorganismen

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Salmonella spp.

Von Natur aus resistente Spezies

Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus spp.

Staphylococcus saprophyticus *

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Gram-negative Mikroorganismen
Pseudomonas spp.

* Aufgrund der hohen Konzentrationen von Mecillinam im Urin, wird bei Harnwegsinfektionen verursacht durch *S. saprophyticus* eine klinische Wirkung in der Regel erreicht.

Resistenz

Als Schmalspektrum-Antibiotikum wirksam gegen gram-negative Bakterien, ist es unwahrscheinlich, dass Pivmecillinam zur Verbreitung von resistenten Bakterienstämmen beiträgt. Die ausschließliche Einwirkung von Pivmecillinam auf PBP-2 resultieren in einer niedrigen Kreuzresistenz mit anderen β -Laktam-Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine). Mecillinam ist begrenzt empfindlich gegenüber den meisten enterobakteriellen beta-Lactamasen (einschließlich ESBL).

Bei Enterobakterien kann eine Mecillinam-Resistenz durch eine merkliche Produktion einiger Beta- Lactamasen sowie einer Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine bedingt sein.

Kinder und Jugendliche

Selexid wurde für die Behandlung von Salmonellose und akute Infektionen der Harnwege bei Kindern untersucht. Die Ergebnisse, die bei Kindern berichtet wurden stimmen mit denen die bei Erwachsenen berichtet wurden, überein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung, Biotransformation

Pivmecillinam-Hydrochlorid ist das Prodrug von Mecillinam, das im Körper zu Mecillinam, dem aktiven antibakteriellen Wirkstoff, hydrolysiert wird (siehe Abschnitt 5.1). Nach oraler Verabreichung von 200 mg bzw. 400 mg Pivmecillinam, wird der Höchstwert von etwa 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ bzw. 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ innerhalb von 1-1 ½ Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Pivmecillinam beträgt in etwa 60-70%. Die Bioverfügbarkeit von Selexid Tabletten wird nicht durch die Einnahme der Tabletten mit Nahrung beeinflusst.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Mecillinam beträgt etwa 1 Stunde. Es wird hauptsächlich im Urin und teilweise über die Galle ausgeschieden. Mecillinam wird zu einem großen Teil über die Nieren durch Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Probenecid, das die tubuläre Sekretion hemmt, hemmt auch die Elimination von Mecillinam. Ungefähr 60-70% des Mecillinam, das den systemischen Kreislauf erreicht, wird unverändert durch den Urin ausgeschieden; zum Großteil innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Gabe, was zu einer Urinkonzentrationen $> 200 \text{ mg} / \text{L}$ nach der oralen Verabreichung einer 400-mg-Dosis führt.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist die Elimination von Mecillinam um ca. 75% reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

Geringe Konzentrationen von Mecillinam in Föten, Muttermilch und Fruchtwasser wurde gemessen. Die Proteinbindung von Mecillinam im Humanserum beträgt 5-10%

Linearität / Nicht-Linearität

Mecillinam zeigt eine lineare Pharmakokinetik im klinisch relevanten Bereich.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Mecillinam wurden nicht berichtet.

Bei maximal viermaliger Gabe pro Tag kommt es zu keiner klinisch relevanten Akkumulation von Mecillinam. Hinweise auf Veränderungen der Pharmakokinetik im Zeitverlauf bei wiederholter Gabe gibt es nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Für Pivmecillinam oder den Wirkstoff Mecillinam liegen keine Daten zur Karzinogenität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern: Mikrokristalline Zellulose, Hydroxypropylzellulose, Magnesiumstearat.

Überzug: Paraffin, Simeticon-Emulsion, Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung bestehend aus oPA/Aluminium/PVC und Aluminium-Durchdrückfolie.

Packungsgrößen: 12 und 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-17644

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.