

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Selexid 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg pivmecillinam hydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Een witte, capsule-vormige, filmomhulde tablet, afmeting 8 x 17 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Selexid is geïndiceerd voor volwassenen bij de behandeling van acute ongecompliceerde cystitis veroorzaakt door bacteriën gevoelig voor mecillinam (zie rubriek 5.1).

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen: 400 mg, 3 maal daags.

Duur van de behandeling

De aanbevolen duur van de behandeling is 3 dagen.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

Pediatrische patiënten

Selexid mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat de werkzaamheid en veiligheid nog niet zijn vastgesteld.

Oudere patiënten

De renale excretie van mecillinam is vertraagd bij ouderen, maar aanzienlijke accumulatie van het geneesmiddel is onwaarschijnlijk bij de aanbevolen dosering van Selexid voor volwassenen.

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk.

Nierfunctiestoornis

De renale excretie van mecillinam is vertraagd bij patiënten met verminderde nierfunctie, maar aanzienlijke accumulatie van het geneesmiddel is onwaarschijnlijk bij de aanbevolen dosering van Selexid voor volwassenen. Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Selexid moet worden ingenomen met ten minste een half glas vloeistof. Selexid kan met voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor penicillines of cefalosporines.
- Alle aandoeningen die resulteren in een verminderde passage via de slokdarm.
- Genetische metabolische afwijkingen waarvan bekend is dat zij leiden tot ernstige carnitinedeficiëntie, zoals een stoornis van het transport van carnitine, methylmalonacidurie en propionacidemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door *Clostridium difficile* kan voorkomen. In geval van diarree na gebruik moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van pseudomembraneuze colitis en dienen passende voorzorgsmaatregelen te worden genomen.
- Dient niet te worden gebruikt door patiënten die lijden aan porfyrie, aangezien pivmecillinam in verband is gebracht met acute aanvallen van porfyrie.
- Gelijktijdige behandeling met valproïnezuur, valproaat of andere geneesmiddelen die pivalinezuur vrijlaten, dient te worden vermeden vanwege een toegenomen risico op carnitinedepletie.
- Selexid filmomhulde tabletten dienen met voorzichtigheid gedurende een langdurige of regelmatig herhaalde behandeling te worden gebruikt in verband met carnitinedepletie. Symptomen van carnitinedepletie omvatten spierpijn, vermoeidheid en verwardheid.
- Interferentie met neonatale screeningtests: inname van pivmecillinam kort voor de bevalling kan tijdens de neonatale screening vals-positieve resultaten voor isovaleriaanacidemie bij de neonaat geven. Dit kan het gevolg zijn van de vorming van pivaloylcarnitine, dat de aanwezigheid van isovalerylcarnitine nabootst. Als vermoed wordt dat de bevindingen vals-positief zijn als gevolg van het gebruik van pivmecillinam, wordt daarom aanbevolen om op alle bloedmonsters van neonaten die positief hebben getest op isovaleriaanacidemie, een tweedelijns test uit te voeren (zie rubriek 4.6).
- De tabletten moeten met ten minste een half glas vloeistof worden ingenomen vanwege het risico op een slokdarmzweer.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Gelijktijdige toediening van probenecid vermindert de uitscheiding van mecillinam en verhoogt derhalve de bloedspiegel van het antibioticum.

- Methotrexaat-verwijdering uit het lichaam kan worden verminderd door gelijktijdig gebruik van penicillines.
- Gelijktijdige behandeling met valproïnezuur, valproaat of andere geneesmiddelen die pivalinezuur vrijlaten, dient te worden vermeden vanwege een toegenomen risico op carnitinedepletie.
- Het bactericide effect van mecillinam kan worden gehinderd door gelijktijdige toediening van producten met bacteriostatisch effect, zoals erythromycine en tetracyclines.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een groot aantal gegevens bij zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsresultaten) geeft geen misvorming of foetale/neonatale toxiciteit van pivmecillinam/mecillinam aan. Selexid kan, indien klinisch noodzakelijk, tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn enkele gevallen gemeld van vals-positieve neonatale screening tests die de aanwezigheid van isovaleriaanacidemie simuleren. De inname van pivmecillinam kort voor de bevalling kan tijdens de neonatale screening vals-positieve resultaten voor isovaleriaanacidemie bij de neonat geven (zie rubriek 4.4.).

Borstvoeding

Mecillinam wordt uitgescheiden in de moedermelk maar er worden bij de therapeutische doseringen van Selexid geen effecten verwacht bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Selexid kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies met Selexid op het gebied van vruchtbaarheid. Uit een preklinisch onderzoek is geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten gebleken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Selexid heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op een analyse van gegevens verzameld uit klinische studies en spontane meldingen.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid en diarree.

Anafylactische reacties en fatale pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) werden gemeld

Bijwerkingen worden naar orgaansysteem volgens MedDRA gerangschikt en de individuele bijwerkingen worden gerangschikt startend met de meest frequent gemelde. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	vulvovaginale schimmelinfectie
Soms:	<i>Clostridium difficile</i> colitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms:	trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms:	verminderde carnitine
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms:	hoofdpijn duizeligheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	vertigo
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	diarree misselijkheid
Soms:	braken abdominale pijn dyspepsie slok darmzweer oesofagitis mondzweer
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	abnormale hepatische functie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	huiduitslag* urticaria pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	vermoeidheid

*Verschillende soorten huiduitslagreacties zoals erythemateuze, maculaire en maculo-papillaire huidreacties zijn gemeld

Bijwerkingen van de klasse betalactam-antibiotica

- licht omkeerbare stijging in aspartaataminotransferase (ASAT), alanine-aminotransferase (ALAT), alkalische fosfatase en bilirubine
- neutropenie
- eosinofilie.

Pediatrische patiënten

Frequentie, aard en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen, gebaseerd op beperkte gegevens.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering met Selexid. Echter, overmatige doseringen van Selexid veroorzaken vermoedelijk misselijkheid, braken, abdominale pijn en diarree. Behandeling dient te worden beperkt tot symptomatische en ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, penicillines met breed spectrum. ATC-code: J01CA08

Werkingsmechanisme

Selexid is een oraal actief antibioticum dat de prodrug pivmecillinam bevat. Dit is de pivaloxymethylester van het amidinepenicillinezuur, mecillinam. Bij orale toediening wordt pivmecillinam goed opgenomen en daarna in het lichaam gehydrolyseerd tot mecillinam, het actieve antibacteriële middel, door niet-specifieke esterasen aanwezig in bloed, maagdarmslijmvlies en andere weefsels. Mecillinam is een beta-lactam met een nauw werkingspectrum. Mecillinam is voornamelijk actief tegen gramnegatieve bacteriën en werkt door de biosynthese van de bacteriële celwand te belemmeren.

Mecillinam oefent hoge specificiteit uit ten opzichte van het penicillinebindende proteïne 2 (PBP-2) in de gramnegatieve celwand in tegenstelling tot de meerderheid van andere betalactam middelen, die bij voorkeur gramnegatieve PBP-1A, -1B of -3 binden. Synergie is waargenomen als mecillinam wordt gecombineerd met andere beta-lactam antibiotica, waaronder ampicilline, amoxicilline, cefoxitine, cefalotine, cefazoline, cefradine, cefamandol, ceftazidim en ceftriaxon ten opzichte van geselecteerde isolaten van de meeste Enterobacteriaceae.

Selexid heeft een lage impact op de normale huid, orale, intestinale en vaginale microflora.

Resistentie

Als een nauw-spectrum antibioticum werkzaam tegen gramnegatieve bacillen, draagt pivmecillinam waarschijnlijk niet bij aan de verspreiding van resistente bacteriestammen. De exclusieve werking van pivmecillinam op PBP-2 resulteert in weinig kruisresistentie met andere beta-lactams (penicillines en cefalosporines). Mecillinam heeft beperkte gevoeligheid voor de meeste beta-lactamases (inclusief ESBL) die door Enterobacteriaceae worden geproduceerd.

Bij Enterobacteriaceae kan weerstand tegen mecillinam het gevolg zijn van een duidelijke productie van sommige beta-lactamases en aanpassing van penicilline-bindende proteïnen.

Selexid heeft een gering effect op de normale huid, orale, intestinale en vaginale microflora.

Breekpunten van gevoeligheidstesten

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

Algemeen gevoelige soorten

Gramnegatieve micro-organismen

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Natuurlijke resistente soorten

Grampositieve micro-organismen

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

*Staphylococcus saprophyticus**

Gramnegatieve micro-organismen

Pseudomonas spp.

*Door de hoge concentraties mecillinam in urine wordt normaal gesproken bij acute ongecompliceerde cystitis die veroorzaakt wordt door *S. saprophyticus* een klinisch effect verkregen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Als beta-lactam antibioticum zal het bacteriologisch effect van Selexid bij de behandeling van acute ongecompliceerde cystitis naar verwachting afhankelijk zijn van de tijd boven MIC.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

De werkzaamheid is aangetoond in klinische studies tegen de pathogenen die gevoelig waren voor mecillinam in vitro in de behandeling van acute ongecompliceerde cystitis. Mecillinam is een beta-lactam met een nauw werkingsspectrum tegen gramnegatieve bacillen. Mecillinam is zeer goed werkzaam tegen *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* en *Enterobacter spp.* De *S. saprophyticus*, die borderlinegevoeligheid vertoont in vitro, is gevoelig in vivo door de hoge concentratie mecillinam die in urine wordt uitgescheiden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie, distributie, biotransformatie

Pivmecillinam hydrochloride is de prodrug van mecillinam die in het lichaam wordt gehydrolyseerd tot mecillinam, het werkzame antibacteriële middel (zie 5.1)

Na orale toediening van 400 mg pivmecillinam wordt binnen 1-1½ uur na dosering piekconcentraties van ongeveer 3 µg/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediende pivmecillinam is ongeveer 60-70%. De biologische beschikbaarheid van Selexid tabletten wordt niet beïnvloed door de tabletten met voedsel in te nemen.

Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. Het wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine met enige biliaire excretie. Mecillinam wordt grotendeels uitgescheiden door de nieren door filtratie en actieve tubulaire secretie. Probenecid, dat tubulaire secretie belemmert, belemmert ook de eliminatie van mecillinam. Ongeveer 60-70% van de mecillinam die de systemische circulatie bereikt, wordt onveranderd in urine uitgescheiden; bijna alles binnen de eerste 6 uur na dosering wat resulteert in urineconcentraties van > 200 mg/l na orale toediening van één 400 mg tablet.

De eliminatie van mecillinam wordt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie met ongeveer 75% verminderd (zie rubriek 4.2).

Lage concentraties mecillinam worden waargenomen bij foetussen, in moedermelk en vruchtwater. De proteïnebinding van mecillinam in menselijk serum bedraagt 5-10%

Lineariteit/non-lineariteit

Mecillinam vertoont lineaire farmacokinetiek in de klinisch relevante bereik.

Verschillen volgens geslacht in de farmacokinetiek van mecillinam zijn niet gemeld.

Er vindt na dosering tot vier keer dagelijks geen klinisch relevante accumulatie van mecillinam plaats en er zijn geen aanwijzingen dat de farmacokinetiek tijdens herhaalde toediening na verloop van tijd verandert.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen onderzoeken naar genotoxiciteit en carcinogeniciteit uitgevoerd met pivmecillinam of het actieve geneesmiddel mecillinam.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hulpstoffen in de tabletkern:

- microkristallijne cellulose
- hydroxypropylcellulose
- magnesiumstearaat

Hulpstoffen in de filmcoating:

- hypromellose 6 cps
- simethicone emulsie 30%
- paraffine, synthetisch

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC/aluminium blisterverpakking:

9, 10, 15 of 20 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Karo Pharma AB
Klara Norra Kyrkogata 33
111 22 Stockholm
Zweden

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113967

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 december 2014
Datum van laatste verlenging: 13 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.6: 23 juli 2020.