

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

X-Systo, 400 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg chlorowodoru piwmeicylinamu.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekana w kształcie kapsułki w kolorze białym o rozmiarze 8 x 17 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy X-Systo jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego podatnego na leczenie mecylinamem (patrz punkt 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dorośli: 400 mg, 3 razy na dobę.

##### Czas leczenia

Zalecany czas leczenia to 3 dni.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

##### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego X-Systo nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono jeszcze jego skuteczności i bezpieczeństwa.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono opóźnione wydalanie mecylinamu przez nerki, jednak znaczącą kumulację leku uznaje się za mało prawdopodobną w przypadku stosowania produktu leczniczego X-Systo w dawce zalecanej dla dorosłych. Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z upośledzeniem czynności nerek stwierdzono opóźnione wydalanie mecylinamu przez nerki, jednak znaczącą kumulację leku uznaje się za mało prawdopodobną w przypadku stosowania produktu leczniczego X-Systo w dawce zalecanej dla dorosłych. Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy X-Systo należy przyjmować z co najmniej połową szklanki płynu. Produkt leczniczy X-Systo można przyjmować z pożywieniem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na penicyliny lub cefalosporyny.
- Schorzenia prowadzące do upośledzenia pasażu przełykowego.
- Genetyczne nieprawidłowości metaboliczne, prowadzące do poważnego niedoboru karnityny, takie jak defekt transportera karnityny lub acyduria metylomalonowa i kwasica propionowa.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego spowodowane przez bakterie *Clostridium difficile*. W przypadku wystąpienia biegunki po zastosowaniu tego produktu leczniczego należy rozważyć możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego i podjąć odpowiednie środki ostrożności.
- Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany przez pacjentów z porfirią, ponieważ piwmecylinam powiązane z ostrymi atakami porfirii.
- Ze względu na zwiększone ryzyko utraty karnityny należy unikać jednoczesnego leczenia kwasem walproinowym, walproinianem lub innymi produktami leczniczymi uwalniającymi kwas piwalinowy.
- Produkt leczniczy X-Systo w postaci tabletek powlekanych należy stosować ostrożnie w przypadku terapii długoterminowych lub często powtarzanych ze względu na możliwość utraty karnityny. Objawy utraty karnityny obejmują bóle mięśni, zmęczenie i splątanie.
- Interferencja z przesiewowymi badaniami laboratoryjnymi wykonywanymi u noworodków: Przyjmowanie piwmecylinamu przez ciężarną kobietę krótko przed porodem może u urodzonego przez nią dziecka powodować uzyskanie fałszywie dodatniego wyniku badania w kierunku kwasicy izowalerianowej wykonywanego w ramach badań przesiewowych noworodków. Powodem może być powstawanie piwaloilokarnityny, która symuluje obecność izowalerylokarnityny. Dlatego w przypadku uzyskania dodatniego wyniku w kierunku kwasicy izowalerianowej na próbce pobranej od noworodka zaleca się poddanie tej próbki badaniu potwierdzającemu (ang. *second-tier test*), jeśli podejrzewa się, że wynik ten jest wynikiem fałszywie dodatnim związanym ze stosowaniem piwmecylinamu (patrz punkt 4.6).
- Ze względu na ryzyko powstania owrzodzeń przełyku ten produkt leczniczy należy zażywać z co najmniej połową szklanki płynu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

- Jednoczesne podawanie probenecydu hamuje wydalanie mecylinamu i w ten sposób powoduje zwiększenie poziomu antybiotyku we krwi.
- Równoczesne stosowanie penicylin może powodować obniżenie eliminacji metotreksatu z organizmu.
- Ze względu na zwiększone ryzyko utraty karnityny należy unikać jednoczesnego leczenia kwasem walproinowym, walproinianem lub innymi produktami leczniczymi uwalniającymi kwas piwalinowy.
- Działanie bakteriobójcze mecylinamu może być hamowane przez jednoczesne podawanie produktów o działaniu bakteriostatycznym, na przykład erytromycyny i tetracyklin.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane uzyskane z dużej liczby (ponad 1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że piwmecylinam/mecylinam nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Produkt X-Systo może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Odnotowano przypadki fałszywie dodatnich wyników badań przesiewowych noworodków symulujące obecność kwasicy izowalerianowej. Przyjmowanie piwmecylinamu przez ciężarną kobietę krótko przed porodem może u urodzonego przez nią dziecka powodować uzyskanie fałszywie dodatniego wyniku badania w kierunku kwasicy izowalerianowej wykonywanego w ramach badań przesiewowych noworodków (patrz punkt 4.4).

##### Karmienie piersią

Mecylinam przenika do mleka ludzkiego, ale w dawkach leczniczych produktu X-Systo nie przewiduje się jego wpływu na organizm noworodków/niemowląt karmionych piersią. Produkt X-Systo może być stosowany w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

Brak badań klinicznych produktu leczniczego X-Systo dotyczących jego wpływu na płodność. Badanie przedkliniczne nie wykazało żadnego wpływu na płodność szczurów.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy X-Systo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Szacowana częstotliwość występowania działań niepożądanych zostaje podana na podstawie analizy danych zebranych w ramach badań klinicznych i pochodzących z dobrowolnych zgłoszeń.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to nudności i biegunka.

Odnotowano również reakcje anafilaktyczne i rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane zostały zestawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, a poszczególne działania niepożądane są podane, poczynając od najczęściej zgłaszanych. W poszczególnych grupach częstotliwości występowania działań niepożądanych ułożono od najbardziej do najmniej poważnych.

Bardzo często  $\geq 1/10$

Często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$

Rzadko  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często:	Grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Niezbyt często:	Zapalenie jelita grubego spowodowane przez bakterie <i>Clostridium difficile</i>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często:	Małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często:	Reakcja anafilaktyczna
Częstość nieznana:	Wstrząs anafilaktyczny
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często:	Spadek poziomu karnityny
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często:	Ból głowy Zawroty głowy
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często:	Zaburzenia równowagi
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Biegunka Nudności
Niezbyt często:	Wymioty Ból brzucha Niestrawność Owrzodzenie przełyku Zapalenie przełyku Owrzodzenie jamy ustnej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często:	Zaburzenia czynności wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często:	Wysypka* Pokrzywka Świąd
Częstość nieznana:	Obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często:	Zmęczenie

\*Stwierdzono różne rodzaje zmian wysypkowych, takich jak odczyn skóry rumieniowe, zmiany plamiste lub plamisto-grudkowe.

### Kategoria działań niepożądanych antybiotyków beta-laktamowych

- Niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej, fosfatazy zasadowej i bilirubiny
- Neutropenia
- Eozynofilia

#### Dzieci i młodzież

W oparciu o ograniczoną ilość danych można oczekiwać, że częstość występowania, typ i nasilenie zdarzeń niepożądanych będą takie same jak u pacjentów dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak znanego przypadku przedawkowania produktu leczniczego X-Systo. Jednak duże dawki X-Systo prawdopodobnie powodują nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunkę. Leczenie należy ograniczyć do objawowego i wspomagającego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, penicyliny o rozszerzonym spektrum działania.

Kod ATC: J01CA08

#### Mechanizm działania

Produkt leczniczy X-Systo jest antybiotykiem podawanym doustnie, zawierającym prekursor aktywnego antybiotyku piwmeceylinam. Jest to ester piwaloiloksymetylowy kwasu amidynopenicylanowego, mecylinam. Podawany doustnie piwmeceylinam jest dobrze przyswajany, następnie w organizmie jest hydrolizowany do przeciwbakteryjnego czynnika aktywnego mecylinamu przez nieswoiste esterazy występujące we krwi, błonie śluzowej żołądka i jelit oraz innych tkankach. Meczylinam jest beta-laktamem o wąskim spektrum działania. Meczylinam wykazuje działanie bakteriobójcze głównie przeciwko bakteriom gram-ujemnym poprzez zakłócenie biosyntezy ściany komórki bakterii.

Meczylinam działa z wysoką swoistością w stosunku do białka wiążącego penicylinę 2 (ang. *penicillin-binding protein 2*, PBP-2) w ścianie komórki bakterii gram-ujemnych, co odróżnia go od innych beta-laktamów, które szybciej wiążą gram-ujemne PBP-1A, -1B lub -3. Zaobserwowano synergię mecylinamu stosowanego z innymi antybiotykami beta-laktamowymi, a w tym z ampicyliną, amoksycyliną, cefoksytyną, cefalotyną, cefazoliną, cefradyną, cefamandolem, ceftazydymem i ceftriaksonem w oddziaływaniu na wybrane izolaty Enterobacteriaceae.

Produkt leczniczy X-Systo wykazuje niskie oddziaływanie na normalną mikroflorę skóry, jamy ustnej, jelit i pochwy.

#### Oporność

W związku z tym, że pilmecylinam jest antybiotykiem o wąskim spektrum aktywnego działania na pałeczki gram-ujemne prawdopodobieństwo, że będzie się on przyczyniał do rozpowszechniania opornych szczepów bakterii jest niewielkie. Wyłączność działania pilmecylinamu na PBP-2 skutkuje niską opornością krzyżową z innymi beta-laktamami (penicylinami i cefalosporynami). Meczylinam charakteryzuje niska wrażliwość na większość  $\beta$ -laktamaz (z ESBL włącznie) wytwarzanych przez Enterobacteriaceae.

W przypadku Enterobacteriaceae oporność na mecylinam może wynikać ze znacznej produkcji niektórych  $\beta$ -laktamaz oraz modyfikacji białek wiążących penicylinę.

#### Wartości graniczne wrażliwości

EUCAST:  $S \leq 8$  mg/L /  $R > 8$  mg/L (dla *E. coli*, *Klebsiella spp.* oraz *P. mirabilis*)

#### Zwykle wrażliwe szczepy

Drobnoustroje gram-ujemne

*Enterobacter spp.*

*Escherichia coli*

*Klebsiella spp.*

*Proteus mirabilis*

#### Szczepy o naturalnej oporności:

Drobnoustroje gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

*Staphylococcus saprophyticus*\*

Drobnoustroje gram-ujemne

*Pseudomonas spp.*

\*Ze względu na wysokie stężenie mecylinamu w moczu działanie kliniczne obserwuje się zwykle w przypadku ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego powodowanego przez *S. saprophyticus*.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Produkt leczniczy X-Systo jest antybiotykiem beta-laktamowym i z tego powodu należy spodziewać się, że jego działanie bakteriobójcze w leczeniu ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego koreluje z czasem, w którym jego stężenie przekracza najmniejsze stężenie hamujące.

#### Skuteczność kliniczna wobec określonych patogenów

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność wobec patogenów, które były wrażliwe na działanie mecylinamu *in vitro* w leczeniu ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego. Meczylinam jest beta-laktamem o wąskim spektrum działania na pałeczki gram-ujemne. Meczylinam wykazuje mocne działanie bakteriobójcze przeciwko *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* oraz *Enterobacter spp.* *S. saprophyticus*, wykazujący graniczną wrażliwość *in vitro*, wykazuje podatność *in vivo* z powodu wysokiego stężenia mecylinamu w wydalonym moczu.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie, dystrybucja, metabolizm

Chlorowodorek piwmeccylinamu jest prekursorem aktywnego antybiotyku mcecylinamu, hydrolizownym w organizmie do mcecylinamu, czyli aktywnego czynnika przeciwdrobnoustrojowego (patrz punkt 5.1).

Po podaniu doustnym piwmeccylinamu w dawce 400 mg najwyższe stężenie wynoszące około 3 µg/mL występują w ciągu 1-1,5 godziny od podania. Biodostępność przyjmowanego doustnie piwmeccylinamu wynosi około 60-70%. Na biodostępność tabletek produktu leczniczego X-Systo nie wpływa przyjmowanie ich podczas posiłków.

#### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji mcecylinamu trwa około 1 godzinę. Produkt leczniczy jest wydalany głównie w moczu, przy niewielkim wydalaniu z żółcią. Mcecylinam jest w dużym stopniu wydalany przez nerki na drodze przesączania i aktywnego wydzielania kanalikowego. Probenecyd, który hamuje wydzielanie kanalikowe, hamuje także eliminację mcecylinamu. Około 60-70% mcecylinamu docierającego do krążenia systemowego zostaje wydalone w postaci niezmienionej z moczem; niemal w całości w ciągu pierwszych 6 godzin od podania, w wyniku czego obserwowano stężenia w moczu > 200 mg/L po podaniu doustnym jednej tabletki 400 mg.

Eliminacja mcecylinamu spada o około 75% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Niskie stężenia mcecylinamu obserwuje się u płodów, w mleku matek i płynie owodniowym. W surowicy człowieka mcecylinam wiąże się z białkami na poziomie 5-10%.

#### Liniowość/nieliniowość

W zakresie o znaczeniu klinicznym farmakokinetyka mcecylinamu ma charakter liniowy.

Nie ujawniono różnic w farmakokinetyce mcecylinamu ze względu na płeć.

Klinicznie znacząca kumulacja mcecylinamu nie występuje w przypadku podania nie więcej niż czterech dawek na dobę, brak jest także dowodów wskazujących na zmianę właściwości farmakokinetycznych w czasie w przypadku podania wielokrotnego.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Brak danych dotyczących działania rakotwórczego piwmeccylinamu lub aktywnego leku, mcecylinamu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Substancje pomocnicze w rdzeniu tabletki:

- Celuloza mikrokryształiczna
- Hydroksypropyloceluloza
- Stearynian magnezu

Substancje pomocnicze w powłoce:

- Hypromeloza 6 cps
- Emulsja symetykonu 30%

- Parafina syntetyczna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z aluminium/PVC-aluminium:  
9, 10, 15 lub 20 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Karo Pharma AB  
Box 16184  
103 24 Stockholm  
Szwecja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22359

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015-03-23

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2019-03-08

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**