

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

- Zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR) w związku ze stosowaniem produktu leczniczego X-Systo, takie jak reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) oraz toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Przepisując produkt leczniczy X-Systo, należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych reakcji skórnych oraz monitorować pacjentów pod kątem ich wystąpienia. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego X-Systo oraz wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) działania.
- 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 powiązany 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 piwmeccylinamu przez ciążarną 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 piwmeccylinamu (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 meccylinamu 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 meccylinamu 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 piwmeccylinam/meccylinam 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 piwmeccylinamu przez ciążarną 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

Meccylinam 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 rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym także reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) oraz toksyczną nekrolizę naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (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)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Niezbyt często:	Zapalenie jelita grubego spowodowane przez bakterie <i>Clostridium difficile</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Reakcja anafilaktyczna
Częstość nieznana:	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Spadek poziomu karnityny
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często:	Ból głowy Zawroty głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Zaburzenia równowagi
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka Nudności
Niezbyt często:	Wymioty Ból brzucha Niestrawność Owrzodzenie przełyku Zapalenie przełyku

	Owrzodzenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Wysypka* Pokrzywka Świąd
Częstość nieznana:	Obrzęk naczynioruchowy Ciężkie niepożądane reakcje skórne**, w tym także reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Zmęczenie

* Stwierdzono różne rodzaje zmian wysypkowych, takich jak odczyny skórne rumieniowe, zmiany plamiste lub plamisto-grudkowe.

** Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo nieliczne przypadki, częstość nie może być określona.

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 piwmeccylinam. Jest to ester piwaloiloksymetylowy kwasu amidynopenicylanowego, meccylinam. Podawany doustnie piwmeccylinam jest dobrze przyswajany, następnie w organizmie jest hydrolizowany do przeciwbakteryjnego czynnika aktywnego meccylinamu przez nieswoiste esterazy występujące we krwi, błonie śluzowej żołądka i jelit oraz innych tkankach. Meccylinam jest beta-laktamem o wąskim spektrum działania. Meccylinam wykazuje działanie bakteriobójcze głównie przeciwko bakteriom gram-ujemnym poprzez zakłócenie biosyntezy ściany komórki bakterii.

Meccylinam 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 synergizm meccylinamu stosowanego z innymi antybiotykami beta-laktamowymi, a w tym z ampicyliną, amoksycyliną, cefoksytyną, cefalotyną, cefazoliną, cefradyną, cefamandolem, ceftazydymem i ceftriaxonem 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 piwmeccylinam 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 piwmeccylinamu na PBP-2 skutkuje niską opornością krzyżową z innymi beta-laktamami (penicylinami i cefalosporynami). Meccylinam charakteryzuje niska wrażliwość na większość β -laktamaz (z ESBL włącznie) wytwarzanych przez Enterobacteriaceae.

W przypadku Enterobacteriaceae oporność na meccylinam może wynikać ze znacznej produkcji niektórych β -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*.

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. Mecylinam jest beta-laktamem o wąskim spektrum działania na pałeczki gram-ujemne. Mecylinam 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

Wełnianie, dystrybucja, metabolizm

Chlorowodorek piwmecylinamu jest prekursorem aktywnego antybiotyku mecylinamu, hydrolizowanym w organizmie do mecylinamu, czyli aktywnego czynnika przeciwdrobnoustrojowego (patrz punkt 5.1).

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

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji mecylinamu trwa około 1 godzinę. Produkt leczniczy jest wydalany głównie w moczu, przy niewielkim wydalaniu z żółcią. Mecylinam jest w dużym stopniu wydalany przez nerki na drodze przesączania i aktywnego wydzielania kanalikowego. Probenecyd, który hamuje wydzielanie kanalikowe, hamuje także eliminację mecylinamu. Około 60-70% mecylinamu 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 mecylinamu spada o około 75% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

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

Liniowość/nieliniowość

W zakresie o znaczeniu klinicznym farmakokinetyka mecylinamu ma charakter liniowy.

Nie ujawniono różnic w farmakokinetyce mecylinamu ze względu na płeć.

Klinicznie znacząca kumulacja mecylinamu 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.

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.

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 piwmeicylinamu lub aktywnego leku, mecylinamu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze w rdzeniu tabletki:

- Celuloza mikrokrystaliczna
- 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**