

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

X-SYSTO, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg chlorowodoru piwmeceylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek X-SYSTO jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego podanego na leczenie mecylinamem (patrz punkt 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

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 leków przeciwbakteryjnych.

Dzieci i młodzież

Leku X-SYSTO nie należy podawać dzieciom 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 leku 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 leku 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

Lek X-SYSTO należy przyjmować z co najmniej połową szklanki płynu. Lek X-SYSTO można przyjmować z pożywieniem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną 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 przenośnika 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 leku należy rozważyć możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego i podjąć odpowiednie środki ostrożności.
- Lek nie powinien być stosowany przez pacjentów z porfirią, ponieważ piwmeцыlinam powiązано z ostrymi atakami porfirii.
- Ze względu na zwiększone ryzyko utraty karnityny należy unikać jednoczesnego leczenia kwasem walproinowym, walproinianem lub innymi lekami uwalniającymi kwas piwalinowy.
- Lek 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.
- Ze względu na ryzyko powstania owrzodzeń przełyku lek 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 lekami 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

Duża ilość zgromadzonych danych (ponad 1.000 ciężarnych) wskazuje na brak toksyczności piwmeцыlinamu/mecylinamu powodującej deformacje u płodu oraz na brak działania toksycznego dla płodu i noworodka. W klinicznie uzasadnionych przypadkach lek X-SYSTO można stosować podczas ciąży.

Karmienie piersią

Mecylinam przenika do mleka kobiecego, jednak w przypadku stosowania leczniczych dawek leku X-SYSTO nie przewiduje się szkodliwego wpływu na karmione piersią niemowlę. Lek X-SYSTO można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak badań klinicznych leku 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

Lek 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 jest 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).

Działania niepożądane zostały zestawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, a poszczególne działania niepożądane są podane, poczynając od najczęstszych. W poszczególnych grupach częstotliwości występowania działania niepożądane 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 $< 1/10\,000$

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 anafilaktyczne
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
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Zmęczenie

*Stwierdzono różne rodzaje zmian wysypkowych, takich jak odczyny skórne rumieniowe, zmiany plamkowe lub plamkowo-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 działań 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 krajowego systemu zgłaszania do 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak znanego przypadku przedawkowania leku X-SYSTO. Jednak duże dawki leku 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

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

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

Lek X-SYSTO wykazuje niskie oddziaływanie na normalną mikroflorę skóry, jamy ustnej, jelit i pochwy.

Oporność

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

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

Wartości graniczne wrażliwości

EUCAST: $S \leq 8 \text{ mg/l}$ / $R > 8 \text{ mg/l}$ (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

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. 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

Wchłanianie, dystrybucja, metabolizm

Chlorowodorek piwmecylinamu jest prekursorem aktywnego antybiotyku mecylinamu, hydrolizownym 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 leku X-SYSTO nie wpływa przyjmowanie ich podczas posiłków.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji mecylinamu trwa około 1 godzinę. Lek jest wydalany głównie w moczu, przy niewielkim wydalaniu żółciowym. 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 lub 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego piwmecylinamu lub leku aktywnego mecylinamu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze w rdzeniu tabletki:

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Hydroksypropyloceluloza
- Magnezu stearynian

Substancje pomocnicze w powłoce:

- Hypromeloza 6 cps
- Symetykon emulsja 30%
- Parafina syntetyczna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/PVC-aluminium:
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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup, Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO