



X-SYSTO® 400 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

X-SYSTO® 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Pivmecillinamhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, kapselförmige Filmtablette, Größe 8 x 17 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

X-SYSTO® wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis durch Mecillinam-empfindliche Bakterien verwendet (siehe Abschnitt 5.1).

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene: 400 mg, dreimal täglich.

Dauer der Behandlung

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 3 Tage.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

X-SYSTO® soll nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit bisher noch nicht erwiesen ist.

Ältere Menschen

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die renale Ausscheidung von Mecillinam ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verzögert. Eine signifikante Akkumulation des Arzneimittels ist bei der empfohlenen Dosierung von X-SYSTO® für Erwachsene jedoch nicht wahrscheinlich. Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

Art der Anwendung

X-SYSTO® muss mit mindestens einem halben Glas Flüssigkeit eingenommen werden.

X-SYSTO® kann zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen oder Cephalosporinen.
- Alle Bedingungen, die den Durchgang durch die Speiseröhre beeinträchtigen.
- Genetische Stoffwechselstörungen, die bekanntermaßen zu einem schweren Carnitinmangel führen, z. B. Carnitin-Transporter-Defekte, Methylmalonazidurie und Propionazidämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Eine durch *Clostridium difficile* verursachte pseudomembranöse Kolitis kann auftreten. Im Falle von Durchfall nach der Einnahme ist auch die Möglichkeit einer pseudomembranösen Kolitis zu bedenken und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen sind zu ergreifen.
- Das Arzneimittel sollte nicht von Patienten eingenommen werden, die an Porphyrrie erkrankt sind, da Pivmecillinam mit akuten Porphyrrie-Attacken assoziiert ist.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Valproinsäure, Valproat oder anderen Arzneimitteln, die Pivalinsäure freisetzen, sollte aufgrund des erhöhten Risikos eines Carnitinmangels vermieden werden.
- X-SYSTO® Filmtabletten sollen wegen der Gefahr eines Carnitinmangels nur mit Vorsicht langfristig oder für häufig wiederholte Behandlung verwendet werden. Symptome eines Carnitinmangels sind Muskelschmerzen, Müdigkeit und Verwirrung.
- Wegen der Gefahr einer ösophagealen Ulzeration sollten die Tabletten mit mindestens einem halben Glas Wasser eingenommen werden.

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Gleichzeitige Verabreichung von Probenecid reduziert die Ausscheidung von Mecillinam und erhöht dementsprechend den Blutspiegel des Antibiotikums.
- Die Ausscheidung von Methotrexat kann durch die gleichzeitige Anwendung von Penicillinen vermindert werden.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Valproinsäure, Valproat oder anderen Arzneimitteln, die Pivalinsäure freisetzen, sollte aufgrund des erhöhten Risikos eines Carnitinmangels vermieden werden.
- Die bakterizide Wirkung von Mecillinam kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln mit bakteriostatischer Wirkung, wie z. B. Erythromycin und Tetrazyklen, beeinträchtigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitgehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschafts-

ausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Pivmecillinam/Mecillinam hin. Falls klinisch erforderlich, kann X-SYSTO® während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

Mecillinam wird in die Muttermilch ausgeschieden, aber bei therapeutischen Dosen von X-SYSTO® sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten. X-SYSTO® darf in der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität

In Bezug auf Fertilität wurden bislang keine klinischen Studien mit X-SYSTO® durchgeführt. In einer präklinischen Studie wurde kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Ratten gesehen.

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

X-SYSTO® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen beruht auf einer Analyse von gepoolten Daten aus klinischen Studien und Spontanberichterstattung.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit und Durchfall.

Anaphylaktische Reaktionen und pseudomembranöse Kolitis mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4) wurden berichtet.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA gelistet. Die einzelnen Nebenwirkungen sind entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| | |
|--------------|-----------------------|
| Sehr häufig | ≥ 1/10 |
| Häufig | ≥ 1/100, < 1/10 |
| Gelegentlich | ≥ 1/1.000, < 1/100 |
| Selten | ≥ 1/10.000, < 1/1.000 |
| Sehr selten | < 1/10.000 |

Siehe Tabelle auf Seite 2

Nebenwirkungen der Betalaktam-Antibiotika-Gruppe

- Leichter reversibler Anstieg von Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), alkalischer Phosphatase und Bilirubin
- Neutropenie
- Eosinophilie

Kinder und Jugendliche

Basierend auf begrenzten Daten ist davon auszugehen, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen gleich sind.

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-Ver-

X-SYSTO® 400 mg Filmtabletten



| 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 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Gelegentlich: | Niedriger Carnitinspiegel |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Gelegentlich: | Kopfschmerzen, Benommenheit |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | |
| Gelegentlich: | Schwindel |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Häufig: | Durchfall, Übelkeit |
| Gelegentlich: | Erbrechen, Abdominale Beschwerden, Verdauungsstörung, Ösophageale Ulzeration, Ösophagitis, Mundulzera |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Gelegentlich: | Beeinträchtigung der Leberfunktion |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Gelegentlich: | Hautausschlag*, Urtikaria, Juckreiz |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Gelegentlich: | Müdigkeit |

* Berichtet wurden verschiedene Arten von Ausschlägen wie erythematöse, makuläre oder makulo-papuläre Hautreaktionen

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von X-SYSTO®. Allerdings sind nach Überdosierung von X-SYSTO® Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, abdominale Beschwerden und Durchfall zu erwarten. Die Behandlung sollte sich auf symptomatische und unterstützende Maßnahmen beschränken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemische Anwendung, Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum. ATC Code: J01CA08

Wirkmechanismus

X-SYSTO® ist ein oral wirksames Antibiotikum mit dem Prodrug Pivmecillinam. Dabei handelt es sich um den Pivaloyloxymethylester der Amidinopenicillansäure Mecillinam. Nach Einnahme wird Pivmecillinam gut resorbiert und anschließend im Körper von unspezifischen Esterasen im Blut, in der Magen- und Darmschleimhaut sowie in anderen Geweben zum aktiven, antibakteriellen Wirkstoff Mecillinam hydrolysiert.

Mecillinam ist ein Betalaktam mit schmalen Wirkungsspektrum, das vor allem gegen gramnegative Bakterien wirkt und die Biosynthese der Bakterienzellwand stört.

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.

X-SYSTO® hat geringe Auswirkungen auf die normale Haut-, Mund-, Darm- und Vaginalflora.

Resistenzen

Als Schmalspektrum-Antibiotikum gegen gramnegative Bakterien trägt Pivmecillinam wahrscheinlich nicht zur Verbreitung resistenter Bakterienstämme bei. Pivmecillinam hat nur geringe Kreuzresistenzen mit anderen Betalaktam-Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine) aufgrund des anderen Bindungspunktes PBP-2. Mecillinam zeigt eine begrenzte Anfälligkeit gegenüber den meisten durch Enterobakterien erzeugten Betalaktamasen (einschließlich ESBL).

Bei Enterobakterien kann eine Mecillinam-Resistenz durch eine merkliche Produktion einiger Beta-Laktamasen sowie einer Ver-

änderung der Penicillin bindenden Proteine bedingt sein.

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

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

Generell empfindliche Arten

Gramnegative Mikroorganismen
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Proteus mirabilis

Natürlich resistente Arten

Grampositive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
*Staphylococcus saprophyticus**
Gramnegative Mikroorganismen
Pseudomonas spp.

* Bei einer akuten unkomplizierten Zystitis durch *S. saprophyticus* wird die klinische Wirkung in der Regel durch die hohen Konzentrationen von Mecillinam im Urin erzielt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehungen

Wie bei anderen Betalaktam-Antibiotika ist davon auszugehen, dass die bakteriologische Wirkung von X-SYSTO® bei der Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis von der Wirkdauer über MIC abhängt.

Klinische Wirksamkeit gegen bestimmte Krankheitserreger

Die Wirksamkeit für die Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis wurde in klinischen Studien anhand von *in vitro*-Mecillinam-empfindlichen Krankheitserregern nachgewiesen. Mecillinam ist ein Betalaktam mit schmalen Wirkungsspektrum gegen gramnegative Bakterien. Mecillinam ist hoch aktiv gegen *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. und *Enterobacter* spp.. *S. saprophyticus*, das *in vitro* eine grenzwertige Empfindlichkeit aufweist, zeigt sich *in vivo* aufgrund der hohen Konzentration von Mecillinam im Urin empfindlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung, Biotransformation
Pivmecillinamhydrochlorid ist das Prodrug von Mecillinam; es wird im Körper zu Mecillinam, dem antibakteriellen Wirkstoff, hydrolysiert (siehe Abschnitt 5.1).

Nach oraler Gabe von 400 mg Pivmecillinam werden etwa 1–1 ½ Stunden nach der Einnahme maximale Blutspiegelwerte von ca. 3 µg/ml erreicht. Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Pivmecillinam liegt bei etwa 60 bis 70 %. Die Bioverfügbarkeit von X-SYSTO®-Tabletten wird nicht durch die Einnahme der Tabletten mit der Nahrung beeinflusst.

Elimination

Die Halbwertszeit der Ausscheidung von Mecillinam beträgt etwa 1 Stunde. Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie im Urin und teilweise über die Galle. Mecillinam wird überwiegend durch die Nieren (durch Filtration und aktive tubuläre Sekretion) ausgeschieden. Probenecid, das die tubuläre Sekretion hemmt, hemmt auch die Ausscheidung von Mecillinam. Ungefähr 60 bis



X-SYSTO® 400 mg Filmtabletten

70 % des Mecillinam, das den systemischen Kreislauf erreicht, wird unverändert im Urin ausgeschieden; innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Gabe wird Mecillinam nahezu komplett ausgeschieden, was zu Urinkonzentrationen von über 200 mg/l nach oraler Verabreichung einer 400 mg-Tablette führt.

Die Ausscheidung von Mecillinam ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen um etwa 75 % reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

In Föten, in der Muttermilch und im Fruchtwasser wurden niedrige Konzentrationen von Mecillinam beobachtet. Die Proteinbindung von Mecillinam im menschlichen Serum beträgt 5 bis 10 %.

Linearität/Nicht-Linearität

Mecillinam weist eine lineare Pharmakokinetik im klinisch relevanten Bereich auf.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Mecillinam wurden nicht beobachtet.

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

Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität basieren, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Genotoxizitäts- und Kanzerogenitätsstudien wurden mit Pivmecillinam oder mit der Wirksubstanz Mecillinam nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

- Mikrokristalline Cellulose
- Hypromellose (53,4 – 80,5 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

- Hypromellose
- Simethicon-Emulsion 30 %
- Hartparaffin

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

Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackungen:
10, 15 oder 20 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dänemark

Örtlicher Vertreter
LEO Pharma GmbH
Frankfurter Straße 233 A3
63263 Neu-Isenburg
Telefon: 06102/201-0
Telefax: 06102/201-200
www.leo-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

90405.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19. Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt