

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XSYSTO 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 400 mg di Pivmecillina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa bianca a forma di capsula, di dimensioni 8 x 17 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

XSYSTO è indicato negli adulti per il trattamento delle cistiti acute non complicate causate da batteri sensibili alla mecillina (vedere paragrafo 5.1).

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: 400 mg, 3 volte al giorno.

Durata del trattamento

La durata del trattamento raccomandata è di 3 giorni.

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Popolazione pediatrica

XSYSTO non deve essere usato nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni perché l'efficacia e la sicurezza non sono state ancora stabilite.

Anziani

Negli anziani, la secrezione renale della mecillina è ritardata, ma alla dose di XSYSTO raccomandata negli adulti è improbabile che si verifichi un accumulo significativo del medicinale. Non è necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale, la secrezione renale della mecillina è ritardata, ma alla dose di XSYSTO® raccomandata negli adulti è improbabile che si verifichi un accumulo significativo del medicinale. Non occorre un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

XSYSTO deve essere assunto con almeno mezzo bicchiere di liquido. XSYSTO deve essere assunto ai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità alle penicilline o alle cefalosporine.
- Qualunque condizione che ostacoli il transito nell'esofago.
- Anomalie genetiche del metabolismo che comportano una grave carenza di carnitina, come l'alterazione del trasportatore della carnitina, l'aciduria mitilmalonica e l'acidemia propionica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- Possono verificarsi episodi di colite pseudomembranosa causati da *Clostridium difficile*. In caso si manifesti diarrea dopo l'uso del medicinale, si deve considerare la possibilità che si tratti di colite pseudomembranosa e devono essere prese appropriate precauzioni.
- Non somministrare a pazienti affetti da porfiria, poiché la pivmecillina è stata associata ad attacchi acuti di porfiria.
- Devono essere evitati trattamenti concomitanti con acido valproico, valproato o altri medicinali che causano la liberazione di acido pivalico a causa dell'aumento del rischio di deplezione di carnitina.
- Le compresse rivestite con film di XSYSTO devono essere usate con cautela per il trattamento a lungo termine o ripetuto frequentemente a causa dell'aumento del rischio di deplezione di carnitina. I sintomi della deplezione di carnitina includono crampi muscolari, affaticamento e stati confusionali.
- Le compresse devono essere assunte con almeno mezzo bicchiere di liquido, a causa del rischio di ulcerazione esofagea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- La somministrazione concomitante di probenecid riduce la secrezione della mecillina e aumenta quindi il livello dell'antibiotico nel sangue.
- La clearance del metotrexato nell'organismo può essere ridotta dall'assunzione concomitante di penicilline
- Devono essere evitati trattamenti concomitanti con acido valproico, valproato o altri medicinali che causano la liberazione di acido pivalico a causa dell'aumento del rischio di deplezione di carnitina.
- L'effetto battericida della mecillina può essere ostacolato dalla somministrazione concomitante di prodotti con effetto batteriostatico, come eritromicina e tetracicline.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza (più di 1000 risultati in gravidanza) indica l'assenza di malformazioni o tossicità neonatale/per il feto della pivmecillina/mecillina. Se clinicamente necessario, XSYSTO può essere assunto in gravidanza.

Allattamento

La mecillina viene secreta nel latte materno, ma a dosi terapeutiche di XSYSTO non si prevedono effetti sui neonati/lattanti allattati al seno. XSYSTO può essere assunto durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Non esistono studi clinici su XSYSTO riguardanti la fertilità. Uno studio pre-clinico non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

XSYSTO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La stima della frequenza degli effetti indesiderati si basa su un'analisi di dati ottenuti da studi clinici e da segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse riportate più di frequente sono nausea e diarrea.

Sono state riportate reazioni anafilattiche e colite pseudomembranosa fatale (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati sono elencati secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e i singoli effetti indesiderati sono elencati a partire da quelli riportati con la maggiore frequenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Molto comune $\geq 1/10$

Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Molto raro $\geq 1/10.000$

Infezioni e infestazioni	
Comune:	Infezione micotica vulvovaginale
Non comune:	Colite causata da <i>Clostridium difficile</i>
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune:	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Diminuzione dei livelli di carnitina
Patologie del sistema nervoso	
Non comune:	Emicrania Capogiri
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune:	Vertigini
Patologie gastrointestinali	
Comune :	Diarrea Nausea
Non comune:	Vomito Dolori addominali Dispepsia Ulcera dell'esofago Esofagite Ulcerazione della bocca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Disturbi della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Eruzione cutanea* Orticaria

	Prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Affaticamento

*Sono stati riportati vari tipi di eruzioni cutanee come reazioni cutanee eritematose, maculari o maculopapulari

Reazioni avverse della classe degli antibiotici beta-lattamici

- Leggero aumento reversibile di aspartato aminotransferasi (ASAT), alanina aminotransferasi (ALAT), fosfatasi alcalina e bilirubina
- Neutropenia
- Eosinofilia

Popolazione pediatrica

Sulla base di dati limitati, si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quelle degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco sito web <http://agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è alcuna esperienza di sovradosaggio con XSYSTO. Tuttavia, dosi eccessive di XSYSTO inducono probabilmente nausea, vomito, dolori addominali e diarrea. Il trattamento deve essere limitato alle misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, penicilline ad ampio spettro.

Codice ATC: J01CA08

Meccanismo d'azione

XSYSTO è un antibiotico attivo per via orale, contenente il pro-farmaco pivmecillina. Si tratta del pivaloilossimetilestere dell'acido amidinopenicillanico, mecillina. Se somministrata per via orale, la pivmecillina è ben assorbita e successivamente idrolizzata nell'organismo in mecillina, l'agente antibatterico attivo, da parte di esterasi non-specifiche presenti nel sangue, nella mucosa gastrointestinale e in altri tessuti. La mecillina è un antibiotico beta-lattamico con uno spettro ristretto di attività. Essa è attiva principalmente contro i batteri Gram-negativi e agisce interferendo con la biosintesi della parete cellulare batterica.

La mecillina esercita un'elevata specificità contro la proteina 2 che si lega alla penicillina (PBP-2) nella parete cellulare dei Gram-negativi, contrariamente alla maggior parte degli altri agenti beta-lattamici, che legano preferibilmente le proteine Gram-negative PBP-1A, -1B o -3. Si è osservata sinergia quando la mecillina è stata somministrata con altri antibiotici beta-lattamici, fra cui ampicillina, amoxicillina, cefoxitina, cefalotina, cefazolina, cefradina, cefamandolo, ceftazidima e ceftriaxone, contro ceppi selezionati della maggior parte delle Enterobacteriaceae.

XSYSTO ha un impatto limitato sulla normale microflora cutanea, orale, intestinale e vaginale.

Resistenza

In quanto antibiotico a spettro ristretto di attività contro i bacilli Gram-negativi, è improbabile che la pivmecillina contribuisca alla diffusione di ceppi batterici resistenti. L'azione esclusiva della pivmecillina sulla PBP-2 provoca una bassa resistenza incrociata con altri antibiotici beta-lattamici (penicilline e cefalosporine). La mecillina è limitatamente suscettibile alla maggior parte delle beta-lattamasi (ESBL inclusa) prodotte dalle Enterobacteriaceae.

Nelle Enterobacteriaceae, la resistenza alla mecillina può essere dovuta a una marcata produzione di alcune beta-lattamasi e alla modifica delle proteine che legano la penicillina.

Breakpoints del test di sensibilità

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

Specie generalmente sensibili

Microrganismi Gram-negativi

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Specie naturalmente resistenti

Microrganismi Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

*Staphylococcus saprophyticus**

Microrganismi Gram-negativi

Pseudomonas spp.

*A causa delle concentrazioni elevate di mecillina nell'urina, normalmente si ottiene un effetto clinico nelle cistiti acute non complicate causate da *S. saprophyticus*.

Rapporto(i) farmacocinetica/farmacodinamica

In quanto antibiotico beta-lattamico, si prevede che l'effetto batteriologico di XSYSTO nel trattamento della cistite acuta non complicata dipenda dal tempo al di sopra della MIC.

Efficacia clinica contro patogeni specifici

È stata dimostrata l'efficacia in studi clinici contro i patogeni suscettibili alla mecillina *in vitro* nel trattamento della cistite acuta non complicata. La mecillina è un beta-lattame a spettro ristretto di attività contro i bacilli Gram-negativi. La mecillina è molto attiva contro *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* e *Enterobacter spp.* *S. saprophyticus*, e mostra una suscettibilità borderline *in vitro*, è suscettibile *in vivo* a causa dell'elevata concentrazione della mecillina secreta nell'urina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, Distribuzione, Biotrasformazione

La pivmecillina cloridrato è il profarmaco della mecillina idrolizzato nell'organismo in mecillina, l'agente antibatterico attivo (vedere paragrafo 5.1).

A seguito della somministrazione orale di 400 mg di pivmecillina, si ottengono picchi di concentrazione rispettivamente di circa 3 μ g/ml entro 1-1½ dalla somministrazione. La biodisponibilità della pivmecillina somministrata per via orale è di circa 60-70%. La biodisponibilità delle compresse di XSYSTO non è influenzata dall'assunzione con il cibo.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della mecillina è di circa un'ora. Essa viene escreta principalmente nelle urine, e con una certa escrezione biliare. La mecillina viene escreta in larga misura dai reni mediante filtrazione e secrezione tubulare attiva. Il probenecid, che inibisce la secrezione tubulare, inibisce anche l'eliminazione

della mecillina. Circa il 60-70% della mecillina che raggiunge la circolazione sistemica viene escreto non modificato nell'urina; quasi tutto entro le prime 6 ore dopo la somministrazione, causando concentrazioni nell'urina > 200 mg/l dopo la somministrazione orale di una compressa da 400 mg.

L'eliminazione della mecillina è ridotta del 75% circa nei pazienti affetti da grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Nei feti, nel latte materno e nel liquido amniotico sono state rilevate basse concentrazioni di mecillina. Il legame proteico della mecillina nel siero umano è pari al 5-10%

Linearità/non-linearità

La mecillina mostra una farmacocinetica lineare nel range clinicamente rilevante.

Non sono state riportate differenze di genere nella farmacocinetica della mecillina.

Con una somministrazione fino a quattro volte al giorno non si verifica un accumulo clinicamente rilevante di mecillina, e non vi sono indicazioni del fatto che la farmacocinetica cambi nel tempo durante somministrazioni ripetute.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano alcun particolare rischio per le persone sulla base degli studi tradizionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità sulla riproduzione e lo sviluppo. Non sono stati condotti studi di genotossicità o cancerogenicità sulla pivmecillina o sul farmaco attivo mecillina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti nel nucleo della compressa:

- Cellulosa, microcristallina
- Idrossipropilcellulosa
- Magnesio stearato

Eccipienti nel film di rivestimento:

- Ipromellosa 6 cps
- Simeticone emulsione al 30%
- Paraffina, sintetica

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC-alluminio:

10, 15, o 20 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup

Concessionario in Italia: LEO Pharma S.p.A., Via Amsterdam, 125 - 00144 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042983015 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC-AL

042983027 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC-AL

042983039 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO I

ELENCO DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE E DEL DOSAGGIO DEL O MEDICINALE NEGLI STATI MEMBRI

<u>Stato membro dell'UE/del SEE</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>
BE	Selexid®	400 mg	film coated tablets
DE	X-SYSTO®	400 mg	film coated tablets
DK	Pivmecillinam LEO	400 mg	film coated tablets
ES	Selexid®	400 mg	film coated tablets
IT	XSYSTO	400 mg	compresse rivestite con film
LU	Selexid®	400 mg	film coated tablets
NL	Selexid®	400 mg	film coated tablets
PL	X-SYSTO®	400 mg	film coated tablets