

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Макропен 400 mg филмирани таблетки
Macropen 400 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg мидекамицин (*midecamycin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Таблетките са бели, кръгли, леко двойно изпъкнали, с делителна черта от едната страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекции на дихателните и урогениталните пътища, предизвикани от микоплазми, легионели, хламидии и *Ureaplasma urealyticum*; инфекции на дихателните пътища, инфекции на кожата и подкожните тъкани и други инфекции, причинени от бактерии, чувствителни към мидекамицин и пеницилин, при пациенти със свръхчувствителност към пеницилин; ентерит, предизвикан от бактерии от рода *Campylobacter*; лечение и профилактика на дифтерия и коклюш.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лекарството трябва да се приема преди хранене.

Възрастни и деца с тегло над 30 kg: една таблетка от 400 mg три пъти дневно. Максималната дневна доза за възрастни е 1600 mg мидекамицин.

Педиатрична популация

При деца с тегло под 30 kg: 20 до 40 mg/kg дневно от пероралната суспензия, разделени на три приема, или 50 mg/kg дневно, разделени на два, а при тежки инфекции - на три приема.

Обичайната продължителност на лечението е 7 до 14 дни. Хламидийните инфекции трябва да се лекуват в продължение на 14 дни.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към мидекамицин, мидекамицин ацетат или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010098
Разрешение №	37745 / 12-08-2015
Одобрение №	



По време на продължително лечение трябва да се мониторира активността на чернодробните ензими, особено при пациенти с предшестващо нарушение на чернодробната функция.

Както при всички антимикробни лекарства, продължителното приложение може да доведе до растеж на резистентни бактерии. Персистиращата диария може да бъде признак на псевдомембранозен колит.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че макролидите взаимодействат с други лекарства. Макролидните антибиотици повлияват чернодробния метаболизъм чрез инактивиране на цитохром P450. За разлика от еритромицин, мидекамицин не се свързва с микрозомалните оксидази на чернодробните клетки и не образува стабилни комплекси с цитохром P450. В резултат на това той не повлиява фармакокинетиката на теофилин.

Мидекамицин може да повиши серумните нива на циклоспорин (два пъти по-високи нива), да удължи полуживота и да увеличи AUC (площта под кривата) на карбамазепин. Препоръчва се внимание при пациенти, които приемат едновременно карбамазепин или циклоспорин, като при възможност, техните серумни нива трябва да се мониторират.

Едновременният прием на мидекамицин и ергоалкалоиди може да доведе до намаляване на чернодробния метаболизъм и повишаване на серумните концентрации на ергоалкалоидите. Препоръчва се предпазливост при едновременно приложение на варфарин, тъй като мидекамицин може да намали елиминирането му, което увеличава риска от кръвоизлив.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съобщения за неблагоприятни ефекти върху плода. Употребата по време на бременност е показана само в случаи, когато потенциалната полза за майката оправдава риска за плода.

Кърмене

Лекарството се екскретира в кърмата, поради което майките не трябва да кърмят по време на лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения за повлияване на способността за шофиране и работа с машини от мидекамицин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
- Много редки ($< 1/10\,000$)
- С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)

	нечести	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		еозинофилия
Стомашно-чревни нарушения	гадене, намален апетит,	псевдомембранозен колит



	повръщане, диария и стоматит	
Хепатобилиарни нарушения		повишена трансаминазна активност и жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, уртикария и сърбеж

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма съобщения за тежка интоксикация. Поглъщането на по-голямо количество от лекарството наведнъж може да предизвика предимно гадене и повръщане.

Лечение

Лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

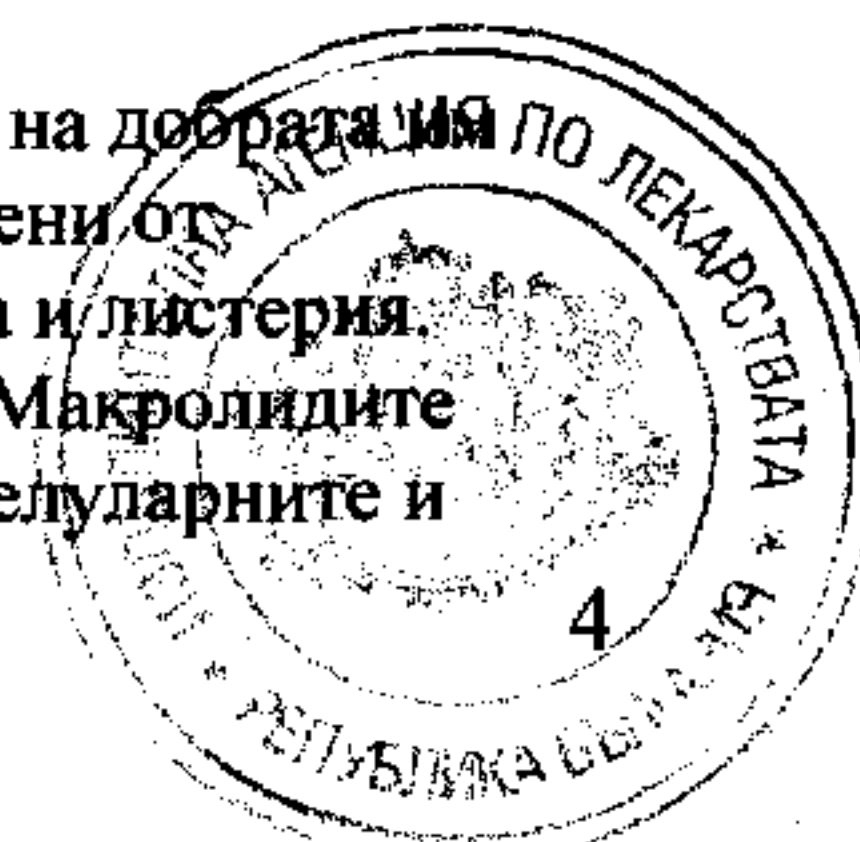
Фармакотерапевтична група: макролиди, АТС код: J01FA03.

Механизъм на действие

Мидекамицин инхибира РНК-зависимата синтеза на протеините в стадия на удължаване на протеиновата верига. Мидекамицин се свързва обратимо с 50S субединицата и блокира реакцията на транспептидиране и/или транслокация. Поради много различната структура на рибозомите, не се наблюдава свързване с рибозомите в еукариотните клетки. Поради тази причина токсичността на макролидите за човешките клетки е ниска.

Както другите макролидни антибиотици, мидекамицин оказва предимно бактериостатично действие. Той обаче може да има също и бактерицидно действие, което зависи от вида на бактериите, концентрацията на лекарството на мястото на действие, размера на инокулума и репродуктивния стадий на микроорганизмите. Активността *in vitro* намалява в кисела среда. Ако стойностите на рН в културална среда на *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* се повишат от 7,2 до 8,0, MIC на мидекамицин е два пъти по-ниска. Ако рН се намали, възниква обратната ситуация.

Високите вътреклетъчни концентрации на макролидите се достигат в резултат на добрата им мастна разтворимост. Това е особено важно при лечение на инфекции, причинени от микроорганизми с вътреклетъчен цикъл на развитие, като хламидия, легионела и листерия. Доказано е, че мидекамицин кумулира в алвеоларните макрофаги при човека. Макролидите кумулират също и в неутрофилите. Въпреки че съотношението между екстрацелуларните и



интрацелуларните концентрации е от 1 до 10 при еритромицин, то е над 10 при по-съвременните макролиди, включително мидекамицин. Натрупването на неутрофили на мястото на инфекцията може допълнително да повиши концентрацията на макролидите в инфектираните тъкани. Проучвания *in vitro* показват, че мидекамицин повлиява също и имунните функции. Установен е напр. типично повишен хемотаксис в сравнение с еритромицин. Мидекамицин вероятно стимулира *in vivo* активността на естествените килърни клетки. Всички тези изследвания показват, че мидекамицин повлиява имунната система, което може да е от значение за антибиотичния ефект на мидекамицин *in vivo*.

Антибактериална активност

Мидекамицин е широкоспектърен макролиден антибиотик с активност, подобна на активността на еритромицин. Той е активен срещу грам-положителни бактерии (стафилококи, стрептококи, пневмококи, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* и *Listeria monocytogenes*), срещу някои грам-отрицателни бактерии (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter* spp., *Moraxella catarrhalis* и *Neisseria* spp.), анаероби (*Clostridium* spp. и *Bacteroides* spp.) и други бактерии, като микоплазми, уреаплазми, хламидии и легионели.

Бактериална чувствителност *in vitro* към мидекамицин ацетат (MDM-ацетат) и мидекамицин (MDM)

Бактерия	Средна MIC ₉₀ (µg/ml)	
	MDM-ацетат	MDM
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,10
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,67	0,20
<i>Streptococcus viridans</i>	0,28	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,5	1,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	1,5
<i>Bordetella pertussis</i>	0,25	0,20
<i>Legionella pneumophila</i>	0,1	0,12-1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	-
<i>Helicobacter pylori</i>	0,5	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,12	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	5,5	3,13
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,024	0,0078
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,34	1,56
<i>Mycoplasma hominis</i>	2,3	-
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,08	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,06	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,5	-

Критериите за интерпретацията на MIC на мидекамицин според стандартите на NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) са същите, както и за другите макролиди. Бактериите се определят като чувствителни, ако тяхната MIC₉₀ е ≤ 2 µg/ml, като резистентни, ако тяхната MIC₉₀ е ≥ 8 µg/ml.

Антимикробна ефективност на метаболитите

Метаболитите на мидекамицин имат подобен антибактериален спектър като мидекамицин, но тяхното действие е малко по-слабо. Резултатите от няколко изследвания върху животни показват, че ефективността на мидекамицин е по-добра *in vivo*, отколкото *in vitro*. Това се дължи отчасти на високите концентрации на метаболитите в тъканите.

Резистентност

Резистентността към макролидите се развива поради намаления пермеабилитет на външната клетъчна мембрана на бактерията (ентеробактерия), инактивиране на лекарството (*S. aureus*, *E. coli*) и, най-важното, поради промененото място на действие.



В географско отношение, честотата на бактериална резистентност към макролидите варира значително. Резистентността на метицилин-чувствителните *S. aureus* варира от 1% до 50%, докато повечето от метицилин-резистентните щамове на *S. aureus* са резистентни и на макролиди. Резистентността на пневмококите е предимно под 5%, но в някои части на света тя е над 50% (Япония). Резистентността на *Streptococcus pyogenes* към макролиди варира между 1% и 40% в Европа. Резистентност към микоплазми, легионели и *C. diphtheriae* се развива много рядко.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Мидекамицин и мидекамицин ацетат бързо и относително добре се резорбират и достигат максимални серумни концентрации от 0,5 µg/ml до 2,5 µg/ml и 1,31 µg/ml до 3,3 µg/ml, съответно за 1 до 2 часа. Приемът на храна леко понижава максималните концентрации, особено при деца (от 4 до 16-годишна възраст). Поради това се препоръчва мидекамицин да се приема преди хранене.

Разпределение

Мидекамицин прониква добре в тъканите, където достига повече от 100% по-високи концентрации, отколкото в кръвта. Той достига високи концентрации в бронхиалните секрети, а също и в кожата. Обемът на разпределение на мидекамицин ацетат е голям: 228-329 литра при здрави доброволци. 47% от мидекамицин и 3% до 29% от метаболитите се свързват с протеините. Мидекамицин ацетат се екскретира и в кърмата при човека. След доза от 1200 mg дневно, 0,4 µg/ml до 1,7 µg/ml от мидекамицин ацетат се откриват в кърмата.

Биотрансформация и елиминиране

Мидекамицин се метаболизира предимно до активни метаболити в черния дроб. Той се екскретира в жлъчката и само около 5% в урината.

При пациенти с чернодробна цироза може да се наблюдава значително повишение на максималните серумни концентрации, AUC и полуживота.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания на острата токсичност, проведени върху мишки и плъхове, показват ниска токсичност на мидекамицин ацетат. Стойностите на LD₅₀ са били над 5000 mg/kg т.т., независимо от начина на приложение, вида, пола и възрастта на животните. Изследванията, проведени с метаболитите на мидекамицин (Mb1, Mb2, Mb6 и Mb12), също са показали ниска токсичност: стойностите на LD₅₀ са били по-високи от 4000 mg/kg т.т. при мишки и над 5000 mg/kg т.т. при плъхове.

Продължителното приложение (5 седмици) на мидекамицин ацетат на плъхове (в дози до 1000 mg/kg т.т.) и зайци (дозы до 400 mg/kg т.т.) не показва специфични токсични ефекти.

Аналогично, не са наблюдавани токсични ефекти с метаболитите на мидекамицин.

Максималната нетоксична доза на мидекамицин ацетат (определена след 13 седмици на приложение) е 400 mg/kg т.т. при кучета (1200 mg/kg при мъжките кучета и 400 mg/kg при женските кучета) и 250 mg/kg т.т. при плъхове (след 26 седмици на приложение).

Не са установени тератогенни ефекти на мидекамицин при плъхове и зайци. Не са намерени данни за мутагенни и канцерогенни ефекти на лекарственото вещество в литературата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Калиев полакрилин



Магнезиев стеарат
Талк

Филмово покритие
Основен бутилметакрилатен съполимер
Макрогол 4000
Титанов диоксид (E171)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 16 филмирани таблетки по 400 mg (2 блистера с по 8 таблетки), в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010098

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22.06.2006

Дата на последно подновяване: 11.10.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

