

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Макропен 175 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
Macropen 175 mg/5 ml granules for oral suspension

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от пероралната суспензия съдържа 35 mg миокамицин (*miocamycin*) ((мидекамицин ацетат) (*midecamycin acetate*)).

5 ml от пероралната суспензия (1 мерителна лъжичка) съдържат 175 mg мидекамицин ацетат (*midecamycin acetate*).

Помощни вещества с известно действие:

метилов парахидроксибензоат	0,88 mg/5 ml пероралната суспензия
пропилов парахидроксибензоат	0,18 mg/5 ml пероралната суспензия
сънсет жълто FCF (E110)	1,31 mg/5 ml пероралната суспензия
захароза	0,61 mg/5 ml пероралната суспензия
натрий	4,83 mg/5 ml пероралната суспензия

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия

Гранулите са оранжеви, фино гранулиран прах, с лек аромат на банан.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Инфекции на дихателните и пикочо-половите 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.

Педиатрична популация

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.

Препоръчителна схема на дозиране при деца (дневна доза от 50 mg/kg):

Деца	Перорална суспензия 175 mg/5 ml
------	---------------------------------



30 kg (~ 10 години)	2 x 22,5 ml (787,5 mg)
20 kg (~ 6 години)	2 x 15 ml (525 mg)
15 kg (~ 4 години)	2 x 10 ml (350 mg)
10 kg (~ 1 до 2 години)	2 x 7,5 ml (262,5 mg)
5 kg (~ 2 месеца)	2 x 3,75 ml (131,25 mg)

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

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

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.

Специална информация за някои от съставките

Гранулите за перорална суспензия съдържат метилов парахидроксибензоат (E218) и пропилов парахидроксибензоат (E216), които могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Гранулите за перорална суспензия съдържат сънсет жълто FCF (E110), който може да причини алергични реакции и да има неблагоприятен ефект върху активността и вниманието при децата. Гранулите за перорална суспензия съдържат 0,61 mg захароза/5 ml суспензия, което трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство. В случай на продължителна употреба (2 седмици или повече), това може да увреди зъбите.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml перорална суспензия, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

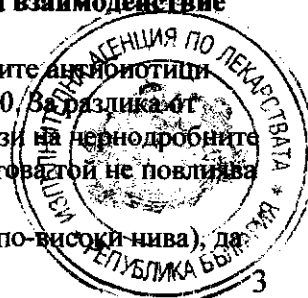
30 ml от пероралния разтвор (максималната дневна доза за дете с тегло 20 kg) съдържат 29 mg натрий, които са еквивалентни на 1,45% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

45 ml от пероралния разтвор (максималната дневна доза за дете с тегло 30 kg) съдържат 43,5 mg натрий, които са еквивалентни на 2,18% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че макролидите взаимодействат с други лекарства. Макролидните антибиотичи повлияват чернодробния метаболизъм чрез инактивиране на цитохром P450. В разлика от еритромицин, мидекамицин ацетат 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 повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно карбамазепин или циклоспорин, като при възможност, техните серумни нива трябва да се мониторират. Едновременният прием на мидекамицин и ерго-алкалоиди може да доведе до намаляване на чернодробния метаболизъм и повишаване на серумните концентрации на ерго-алкалоидите. 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 отделя в майчиното мляко, затова майките не трябва да кърмят по време на лечението.

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 оценена от наличните данни)

	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			еозинофилия
Стомашно-чревни нарушения	гадене, намален апетит, повръщане, диария и стоматит		псевдомембранозен колит
Хепатобилиарни нарушения			повишени трансаминази 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: J01FA11.

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 pH 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 pH 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 erythromycin, то е над 10 при по-съвременните макролиди, включително midecamycin. 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*.

Антибактериално действие

Мидекамицин е широкоспектърен макролиден антибиотик, чието действие е сходно с това на еритромицин. Той е активен срещу Грам-положителните 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, уреоплазми, хламидии и легионела.

In vitro бактериална чувствителност към мидекамицин ацетат (MDM-ацетат)

	Средна MIC ₉₀ (µg/ml)
Bacterium	MDM-acetate



<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,67
<i>Streptococcus viridans</i>	0,28
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	2
<i>Bordetella pertussis</i>	0,25
<i>Legionella pneumophila</i>	0.1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,5
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,12
<i>Bacteroides fragilis</i>	5,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,024
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,34
<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 мидекамицин по отношение на тълкуването на MIC, са същите, както при други макролиди, в зависимост от стандартите NCCLS (Национален комитет за клинични лабораторни стандарти). Бактериите са определени като чувствителни, когато техните MIC90 $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, като устойчиви, ако тяхната MIC90 $\geq 8 \mu\text{g/ml}$.

Антимикробна ефективност на метаболитите

Метаболитите на мидекамицин имат подобен антибактериален спектър както мидекамицин, но действието им е малко по-слабо. Резултатите от няколко проучвания показват, че при животните ефикасността на мидекамицин и мидекамицин ацетат е по-добра *in vivo* отколкото *in vitro*. Това отчасти се дължи на високата концентрация на активни метаболити 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

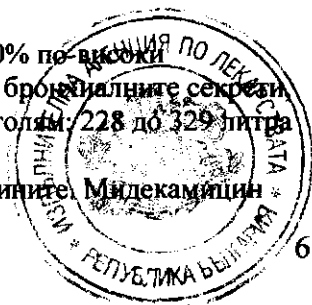
Абсорбция

Мидекамицин ацетат бързо и относително добре се резорбира и достига максимални серумни концентрации от 0,5 $\mu\text{g/ml}$ до 2,5 $\mu\text{g/ml}$ и 1,31 $\mu\text{g/ml}$ до 3,3 $\mu\text{g/ml}$, 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 до 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.

47% от мидекамицин и от 3% до 29% от метаболитите се свързват с протеините. Мидекамицин ацетат също се екскретира в кърмата. След доза от 1200 mg/ден, 0,4 µg/ml до 1,7 µg/ml от мидекамицин ацетат се открива 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 1 000 mg/kg т.т.) и зайци (дози 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 активното вещество в литературата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

метилов парахидроксибензоат (E218)
пропилов парахидроксибензоат (E216)
манитол (E421)
сънсет жълтоFCF (E110)
лимонена киселина (E330)
захарин натрий (E954)
хипромелоза (E464)
динатриев фосфат (E339)
аромат на банан (съдържа захароза)
противопенещ силикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Приготвената перорална суспензия може да се използва в продължение на 14 дни при съхранение в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 25°C.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кафява стъклена бутилка с алуминиева капачка и полиетиленово уплътнение, пластмасова мерителна лъжичка: гранули за приготвяне на суспензия за перорално приложение.

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.

Приготвяне на суспензията за перорално приложение

Добавят се 100 ml пречистена вода към гранулите в бутилката и приготвената суспензия за перорално приложение се разклаща енергично.

Бутилката се разклаща добре преди всяка употреба.

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

Reg. №: 20010099

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

Дата на първо разрешаване: 17.01.2001

Дата на последно подновяване: 02.02.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

