

1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Збирен извештај за особините на лекот

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Филм-обложени таблети Макропен 400 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 400 mg мидекамицин.

За целосната листа на ексципиенси, видете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Таблетите се бели, округли, благо биконвексни, означени со разделна линија од едната страна. Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Респираторни и уrogenитални инфекции предизвикани од микоплазми, легионели, кламидии и *Ureaplasma urealyticum*; респираторни, кожни и подкожни инфекции и сите други инфекции предизвикани од мидекамицин-осетливи бактерии кај пациенти преосетливи на пеницилин; ентеритис предизвикан од бактериите од родот *Campylobacter*; третман и превенција на дифтерија и пертусис.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекот треба да се зема пред оброците.

Возрасни и деца потешки од 30 kg треба да земаат една таблета од 400 mg, три пати на ден. Максималната дневна доза е 1600 mg на мидекамицин.

Вообичаено времетраење на третманот е од 7 до 14 дена. Инфекциите предизвикани од кламидија треба да се третираат до 14 дена.

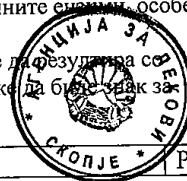
4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција (мидекамицин) или на некои од ексципиенсите. Тешко хепатално оштетување.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

При долготраен третман треба да се мониторира активноста на хепаталните ензими, особено кај пациенти со пред-егзистирачка хепатална дисфункција.

Како и со секој антимикробен лек, долготрајната администрација може да резултира со прекумерен раст на резистентни бактерии. Перзистентната дијареа може да биде знак за псевдомембранозен колитис.



1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Познато е дека макролидите влегуваат во интеракција со другите лекови. Макролидните антибиотици го афектираат хепаталниот метаболизам преку инаktivација на цитохромот P450. За разлика од еритромицинот, мидекамицинот не се врзува за микрозомалните оксидази во хепатоцитите и не создава стабилни соединенија со цитохромот P450. Како резултат на тоа не ја афектира фармакокинетиката на теофилинот.

Мидекамицинот може да ги покачи серумските нивоа на циклоспоринот (до два пати), да го продолжи полуживотот и да ја покачи AUC (area under the curve) на карбамазепинот. Според ова, неопходна е претпазливост кај пациентите кои истовремено земаат карбамазепин или циклоспорин, а нивните серумски нивоа, доколку е тоа можно треба да се мониторираат. Истовремена употреба на мидекамицин и ергот алкалоиди може да резултира со намален хепатален метаболизам и покачени концентрации на ергот алкалоидите. Претпазливост се советува при коадминистрација на варфарин, бидејќи мидекамицинот може да ја намали елиминацијата, што ќе го зголеми ризикот за крварење.

4.6 Употреба за време на бременост и на лактација

Не постојат извештаи за несакани дејства на фетусот. Употребата во тек на бременоста е индицирана само кога е неопходна, односно само кога очекуваниот бенефит за мајката го оправдува ризикот за фетусот. Лекот се екскретира во мајчиното млеко; поради тоа, доилките во тек на третманот треба да го прекинат доењето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Макропен нема влијание на способноста за возење и употреба на машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои може да се јават за време на терапијата со мидекамицин се класифицирани во следниве групи по редослед на честота на јавување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$),
- многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Фреквенција на несакани дејства наведени по поединечни органски системи:

Нарушувања на крва и на лимфниот систем

- многу ретки: еозинофилија.

Гастроинтестинални нарушувања

- помалку чести: мачнина, намален апетит, повраќање, дијареа и стоматитис,
- многу ретки: псевдомембранозен колитис.

Нарушување на кожата и поткожното ткиво

- многу ретки: раш, уртикарија и пруритус.

Хепатобилијарни нарушувања

- многу ретки: елевирани трансаминази и жолтица.

Во случај да се јават тешки несакани дејства, третманот треба да се прекине.



1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

4.9 Предозирање

Не постојат извештаи за случаи на предозирање.

Ако поголема доза на лекот се внесе одеднаш, може да се очекуваат мачнина и повраќање. Третманот е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: макролиди, АТЦ код: J01FA03.

5.1.1 Механизам на дејство

Мидекамицинот ја инхибира РНК-зависната протеинска синтеза на ниво на продолжување на протеинскиот ланец. Реверзибилно се врзува за 50S субединицата и ја блокира транспептидацијата и/или транслокацијата. Поради многу различната структура на рибозомите, врзувањето за рибозомите на еукариотските клетки може да не се случи. Поради тоа, токсичноста на макролидите за хуманите клетки е ниска.

Како и другите макролидни антибиотици и мидекамицинот примарно делува бактериостатски. Тој може да делува и бактерицидно, а тоа зависи од типот на бактеријата, концентрацијата на лекот на местото на делување, големината на инокулумот и репродуктивниот стадиум на микроорганизмите. *Ин vitro* активноста се намалува во кисела средина. Ако рН вредностите на културата на *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* се покачи од 7.2 до 8.0, МИС вредностите за мидекамицин се два пати пониски. Ако рН вредностите паднат, состојбата е обратна.

Високи интраклеточни концентрации на макролидите се постигнуваат како резултат на нивната висока липофилност. Ова е особено важно при третманот на инфекции предизвикани од микроорганизми со интраклеточен развоен циклус, како што се кламидија, легионела и листерија. Докажано е дека мидекамицинот се акумулира во алвеоларните макрофаги кај човекот. Макролидите исто така се акумулираат и во неутрофилите. Пропорцијата на екстрацелуларните и интрацелуларните концентрации на еритромицинот е од 1 до 10, а на новите макролиди, вклучувајќи го и мидекамицинот, повеќе од 10. Акумулацијата во неутрофилите на местото на инфекцијата може дополнително да ги покачи концентрациите на макролидите во инфицираните ткива. *Ин vitro* испитувањата покажуваат дека мидекамицинот за разлика од еритромицинот исто така ги афектира и имунолошките функции, главно хемотаксата. Мидекамицинот веројатно ја стимулира *in vivo* активноста на природните клетки убијци. Сите овие студии идицираат дека мидекамицинот го афектира имунолошкиот систем, што е можеби важно за *in vivo* антибиотскиот ефект на мидекамицинот.

5.1.2 Антибактериска ефикасност

Мидекамицинот е макролиден антибиотик со широк спектар чија активност е слична на онаа на еритромицинот. Активен е против грам-позитивните бактерии (стафилококи, стрептококи, пневмококи, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* и *Listeria monocytogenes*), против одредени грам-негативни бактерии (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter* spp., *Moraxella catarrhalis* и *Neisseria* spp.), анаероби (*Clostridium* spp. и *Bacteroides* spp.) и други бактерии, како микоплазми, уреоплазми, кламидии и легионели.

Ин vivo осетливост на бактериите на мидекамицин (MK)

Главни МИС ₉₀ (µg/ml)	
Бактерија	мидекамицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,10



1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,20
<i>Streptococcus viridans</i>	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	1,5
<i>Bordetella pertussis</i>	0,20
<i>Legionella pneumophila</i>	0,12–1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-
<i>Helicobacter pylori</i>	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	3,13
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,0078
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1,56
<i>Mycoplasma hominis</i>	-
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-

Критериумите за интерпретацијата на MIC на мидекамицинот се исти како и за останатите макролиди, според NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Бактериите се дефинираат како осетливи ако нивниот $MIC_{90} \leq 2 \mu g/ml$, а резистентни ако нивниот $MIC_{90} \geq 8 \mu g/ml$.

5.1.3 Антимикробна ефикасност на метаболитите

Метаболитите на мидекамицинот имаат сличен антибактериски спектар како и мидекамицинот, но нивната активност е послаба. Резултатите на неколку анимални студии покажуваат дека ефикасноста на мидекамицинот и многамицинот е подобра *ин vivo* отколку *ин vitro*. Тоа е делумно резултат на високите концентрации на активните метаболити во ткивата.

5.1.4 Резистенција

Резистенцијата кон макролидите се развива поради намалената пермеабилност на надворешната клеточна мембрана на бактериите (enterobacteria), инактивација на лекот (*S. aureus*, *E. coli*) и променето место на делување што е најважно. Географски, инциденцијата на бактериската резистенција на макролидите е високо варијабилна. Резистенцијата на метицилин-осетливите соеви на *S. aureus* се движи од 1% до 50%, додека повеќето од метицилин-резистентните соеви на *S. aureus* се исто така осетливи на макролиди. Резистенцијата на пневмококите е главно под 5% но во некои делови на светот е над 50% (Јапонија). Резистенцијата на бактеријата *Streptococcus pyogenes* кон макролидите во Европа се движи од 1% до 40%. Резистенцијата се развива многу споро кај микоплазми, легионели и *C. diphtheriae*.

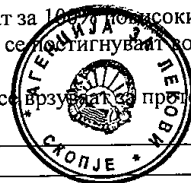
5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Мидекамицинот брзо и релативно добро се апсорбира и постигнува максимални концентрации во серумот (од 0,5 $\mu g/ml$ до 2,5 $\mu g/ml$) за 1 до 2 часа. Земањето на храна лесно ги намалува максималните концентрации, особено кај децата (од 4 до 16 годишна возраст). Затоа се препорачува земање на мидекамицин пред оброците.

Дистрибуција

Мидекамицинот добро навлегува во ткивата, каде се постигнуваат за 10 минути високи концентрации во однос на оние во ткивата. Високи концентрации се постигнуваат во бронхијалниот секрет како и во кожата. 47% од мидекамицинот и од 3% до 29% од неговите метаболити се врзуваат со протеините.



1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Метаболизам и елиминација

Мидекамицинот примарно се метаболизира во активни метаболити во хепарот. Се екскретира во жолчката и околку 5% во урината.

Сигнификантно покачување на максималните концентрации, AUC и полу-животот може да се видат кај пациенти со хепатална цироза.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност покажуваат ниска токсичност на мидекамицин ацетатот кај глувци и стаорци. LD₅₀ вредностите се повисоки од 5000 mg/kg телесна тежина независно од начинот на администрација, видот, полот и возраста на животното. Студиите спроведени со метаболитите на мидекамицинот (Mb1, Mb2, Mb6 and Mb12) исто така покажуваат ниска токсичност: LD₅₀ вредностите се повисоки од 4000 mg/kg телесна тежина кај глувци и над 5000 mg/kg кај стаорци.

Продолжена администрација (5 недели) на мидекамицин ацетат на глувци (високи дози до 1000 mg/kg телесна тежина) и зајаци (дози до 400 mg/kg телесна тежина) не покажуваат специфични токсични ефекти. Исто така не се утврдени токсични ефекти и на метаболитите на мидекамицинот.

Максималните не-токсични дози на мидекамицин-ацетатот (утврдени по 13 неделна администрација) се 400 mg/kg телесна тежина кај кучиња (1200 mg/kg кај мажјаци и 400 mg/kg кај женки) и 250 mg/kg телесна тежина кај стаорци (по 26 неделна администрација).

Кај стаорци и зајаци не беа утврдени тератогени ефекти на мидекамицинот. Во литературата нема податоци за мутагени и карциногени ефекти на активната супстанција.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

микрокристална целулоза
полиакрилин калиум
магнезиум стеарат
талк

Филм обвивка

кополимер на метакрилна киселина
макрогол 4000
титаниум диоксид (E171)
талк

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.



1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

6.5 Пакување

Блистер пакување (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 16 филм-обложени таблети (2 блистер пакувања по 8 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул.Христо татарчев-1, број 101,
1000 Скопје, Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10.11.1995

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

