

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Macropen – Макропен 175 mg/5 ml гранули за перорална суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml од пероралната суспензија содржи 35 mg миокамицин (мидекамицин ацетат).
5 ml припремена перорална суспензија (една дозирна лажичка) содржи 175 mg миокамицин (мидекамицин ацетат).

Екципиенси:

метил парахидроксибензоат (E218)		0,88 mg
пропил парахидроксибензоат (E216)		0,18 mg
sunset жолта боја FCF (E110)		1,31 mg
вкус на банана	сахароза	0,61 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гранули за перорална суспензија.

Гранулите се портокалови по боја, а гранулираниот прашок е со слаб вкус на банана.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Макропен се употребува за терапија на:

- инфекции на горните дишни патишта (на пр. фарингитис, тонзилитис, акутно воспаление на средното уво, акутен синуситис),
- инфекции на долните дишни патишта (на пр. акутен бактериски бронхитис, акутно влошување на хроничен бронхитис, пневмонија),
- урогенитални инфекции предизвикани од микоплазма, легионела, кламидија и *Ureaplasma urealyticum*,
- дермални, субдермални инфекции и сите други инфекции предизвикани од бактерии осетливи на миокамицин и пеницилин кај пациенти хиперсензитивни на пеницилин,
- ентеритис предизвикан од бактерии од видот *Campylobacter*.
- терапија и превенција на дифтерија и пертусис.

Треба да се земат во предвид официјалните водичи за соодветна употреба на антибиотици.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



Педијатриска популација

Кај деца со телесна тежина помала од 30 kg треба да се администрира доза од 20 до 40 mg/kg телесна тежина од пероралната суспензија дневно поделена во три дози или 50 mg/kg телесна тежина дневно во две или при потешки инфекции во три дози.

Насоки за дозирање кај деца (дневна доза од 50 mg/kg телесна тежина):

Деца	Перорална суспензија од 35 mg/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 месеци)	2 x 3,75 ml (131,25 mg)

Времетраење на терапијата

Терапијата вообичаено трае 7 до 14 дена. Инфекциите со кламидија треба да се третираат 14 дена.

Употреба кај пациенти со хепатално нарушување

При слабо до умерено хепатално нарушување, не е потребно прилагодување на дозата. Лекот Макропен не треба да се зема во случај на тешко хепатално нарушување.

Употреба кај пациенти со ренално нарушување

Кај пациенти со ренално нарушување, не е потребно прилагодување на дозата.

Начин на администрација

Лекот треба да се зема пред оброк.

За инструкции во врска со начинот на реконституција пред администрацијата на овој лек, погледнете во точка 6.6.

При избор на соодветна антимикробна терапија, потребно е да се земат во предвид и локалните податоци за осетливост и официјалните локални водичи за терапија.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на некој од екципиентите или на други макролидни антибиотици.
Тешки хепатални заболувања.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

При долготрајна терапија, потребно е следење на хепаталните ензими особено кај пациенти со претходно постоечка хепатална дисфункција.

Како што е случај со сите антимикробни лекови, долготрајната администрација може да доведе до прекумерен раст на резистентни бактерии. Перзистентна дијареа може да биде знак за псевдомембранозен колитис.

Гранулите за перорална суспензија содржат метил парахидроксибензоат (E218) и пропилен парахидроксибензоат (E216) кои може да предизвикаат алергиски реакции (можно е одложени). Гранулите за перорална суспензија содржат sunset жолта боја FCF (E110) која може да предизвика алергиски реакции.

Гранулите за перорална суспензија содржат сахароза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза, глукозно-галактозна малапсорпција или инсуфициенција на сахараза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза, не треба да го земаат овој лек.



4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Познато е дека макролидите имаат интеракции со други лекови. Макролидните антибиотици имаат влијание врз хепаталниот метаболизам преку инактивирање на цитохром P450. За разлика од еритромициноот, миокамициноот не се врзува за микрозомалните оксидаци на хепаталните клетки, не создава стабилни комплекси со цитохром P450 и затоа нема влијание врз фармакокинетиката на теофилиноот.

Миокамициноот може да го зголеми нивото на циклоспорин во серумот (два пати повисоко ниво), го продолжува полу-животот и ја зголемува AUC (површината под кривата) на карбамазепин. Потребна е претпазливост кај пациентите кои земаат миокамицин заедно со карбамазепин или циклоспорин и ако е возможно потребно е следење на нивните нивоа во серумот.

Истовременото земање на миокамицин и ергот алкалоиди може да доведе до намалување на хепаталниот метаболизам и зголемување на серумските концентрации на ергот алкалоидите.

Се препорачува претпазливост при истовремена администрација на варфарин затоа што миокамициноот може да ја намали неговата елиминација со што се зголемува ризикот за хеморагија.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Не се забележани несакани дејства врз фетусот. Употребата кај бремени жени е индицирана само кога е навистина потребно и кога очекуваната корист за мајката го надминува ризикот за фетусот.

Доење

Лекот преминува во мајчино млеко, па затоа мајките не треба да дојат за време на терапијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Макропенот нема влијание врз способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои може да настанат при терапија со лекот Макропен се класифицирани во следните групи по редослед на честотата:

- 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 системи на органи:

	Помалку чести	Многу ретки
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		еозинофилија
Гастро-интестинални нарушувања	гадење, намален апетит, повраќање, дијареа и стоматитис	псевдомембранозен колитис
Хепато-билијарни нарушувања		повишени трансаминази и жолтица
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		исип, уртикарија и еритем

Во случај на појава на тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

4.9 Предозирање

Не се забележани случаи на предозирање.

Ако се внесе поголема количина од лекот одеднаш, главно може да настане гадење и повраќање. Терапијата е симптоматска.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: макролиди, АТС код: J01FA11.

Механизам на дејство

Миокамицинот ја инхибира RNA-зависната синтеза на протеини при стадиумот на продолжување на протеинскиот ланец. Реверзибилно се врзува за 50S подединицата и ја блокира транспептидацијата и/или реакцијата на транслокација. Поради многу различната структура на рибозоми, врзување за еукариотските клеточни рибозоми не настанува. Според тоа, токсичноста на макролидите за хуманите клетки е ниска. Како што е случај и со другите макролидни антибиотици, миокамицин примарно поседува бактериостатско дејство. Сепак, може да има и бактерицидно дејство што зависи од типот на бактеријата, концентрацијата на лекот на местото на делување, големината на инокулумот и репродуктивниот стадиум на микроорганизмот. *In vitro* активноста се намалува во кисела средина. Ако pH вредноста во култура од *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* се зголеми од 7,2 до 8,0, вредноста на MIC за миокамицин е два пати пониска. Ако pH се намали, ситуацијата е обратна.

Високи интрацелуларни концентрации на макролиди се постигнуваат како резултат на нивната висока растворливост во масти. Ова е особено значајно при терапија на инфекции предизвикани од микроорганизми со интраклеточен развоен циклус, како што се кламидија, легионела и листерија. Беше докажано дека миокамицин се акумулира во алвеоларните макрофаги кај луѓето. Исто така, макролидите се акумулираат и во неутрофилите. Додека односот помеѓу екстрацелуларните и интрацелуларните концентрации се движи од 1 до 10 за еритромицин, тој е повеќе од 10 за макролидите од поновата генерација вклучувајќи го и миокамицинот. Акумулацијата на неутрофили на местото на инфекцијата може дополнително да ја зголеми концентрацијата на макролидите во инфицираните ткива. *In vitro* студиите покажаа дека миокамицин има влијание и врз функциите на имуниот систем. Според тоа, беше утврдена типично зголемена хемотакса во споредба со еритромицин. Можно е миокамицин да ја стимулира *in vivo* активноста на природните клетки убијци. Сите овие студии покажуваат дека миокамицин има влијание врз имунолошкиот систем што може да е значајно за *in vivo* антибиотското дејство на миокамицин.

Механизам на резистентност

Резистенција на макролиди се развива поради намалената пермеабилност на надворешната клеточна мембрана на бактеријата (ентеробактерии), инактивација на лекот (*S. aureus*, *E. coli*) и променето место на делување, што е најзначајно.

Спектар на антибактериска активност

Точките на прекин за еритромицин се употребени за да се одреди осетливоста на микроорганизмите на миокамицин. Точките на прекин ги одвојуваат осетливите соеви од соевите кои имаат умерена осетливост и исто така од резистентните соеви:



EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Микроорганизми	Осетливи	Резистентни
<i>Staphylococcus</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> (groups A, B, C and G)	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 16 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

Преваленцата на стекната резистентност може да варира географски и со време за одредени видови, па затоа се потребни локални информации за резистентност особено при третирање на тешки инфекции. Доколку е неопходно, потребен е експертски совет кога локалната преваленца на резистентност е таква што е доведена во прашање корисноста на лекот кај барем некои типови на инфекции.

Групирање на релевантни видови во зависност од осетливоста на миокамицин.

НАЈЧЕСТО ОСЕТЛИВИ ВИДОВИ
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u>
<i>Bordetella pertussis</i> *
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Legionella pneumophila</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u>
<i>Bacteroides</i> spp
<i>Listeria monocytogenes</i> *
<u>Останати микроорганизми</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i> *
ВИДОВИ ЗА КОИ СТЕКНАТА РЕЗИСТЕНЦИЈА МОЖЕ ДА ПРЕТСТАВУВА ПРОБЛЕМ
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant) +
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> S
<u>Останати микроорганизми</u>
<i>Treponema pallidum</i> S
РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Останати микроорганизми</u>
<i>Mycoplasma hominis</i>
* Клиничката ефикасност е потврдена за осетливи изолати во одобрени клинички индикации
+ Стапка на резистенција $\geq 50\%$ во една или повеќе ЕУ држави



(§) Средна природна осетливост во отсуство на стекнат механизам за резистенција

Метаболитите на мидекамицин имаа сличен антибактериски спектар како мидекамицинот, но нивното дејство е донекаде послабо изразено.

Резултатите од неколку испитувања на животни покажаа дека ефикасноста на мидекамицин и миокамицин е подобра *in vivo* отколку *in vitro*. Ова се должи делумно на високата концентрација на активни метаболити во ткивата.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Миокамицин брзо и релативно добро се апсорбира и постигнува максимални концентрации во серумот од 1,31 до 3,3 $\mu\text{g/ml}$ за 1 до 2 часа. Храната благо ги намалува максималните концентрации особено кај децата (на возраст од 4 до 16 години). Затоа се препорачува миокамицин да се зема пред оброците.

Дистрибуција

Миокамицин добро пенетрира во ткивата каде што постигнува 100% повисоки концентрации отколку во крвта. Постигнува високи концентрации во бронхијалната секреција и во кожата. Волуменот на дистрибуција на миокамицин е голем: 228 до 329 l кај здрави волонтери. 47% од миокамицинот и 3 до 29% од метаболитите се врзуваат за протеини. Миокамицин се излачува во мајчиното млеко. По доза од 1200 mg/дневно, 0,4 до 1,7 $\mu\text{g/ml}$ од миокамицин беше пронајден во мајчиното млеко.

Метаболизам и елиминација

Миокамицин примарно се метаболизира во активни метаболити во црниот дроб. Се екскретира во жолчката и само околу 5% во урината.

Кај пациенти со хепатална цироза, може да се забележи сигнификантно зголемување на максималните концентрации во серумот, AUC и полу-животот на елиминација.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Акутна токсичност

Студиите за испитување на акутна токсичност покажаа ниска токсичност на миокамицин кај глувци и стаорци. LD_{50} е повисока од 5000 mg/kg независно од начинот на администрација, видот, полот и возраста на животното. Студиите спроведени со метаболитите на миокамицин (Mb1, Mb2, Mb6 и Mb12) исто така покажаа ниска токсичност: LD_{50} е повисока од 4000 mg/kg кај глувци и повисока од 5000 mg/kg кај стаорци.

Токсичност при повеќекратни дози

Продолжена администрација (5 недели) на миокамицин кај стаорци (во дози до 1000 mg/kg) и зајци (во дози до 400 mg/kg) не покажа специфични токсични дејства. Слично на тоа, не беа утврдени токсични дејства со метаболитите на миокамицин при дози до 1000 mg/kg. Максималната нетоксична доза на миокамицин утврдена по 13 недели администрација кај кучиња е 400 mg/kg; по 26 недели администрација изнесува 250 mg/kg кај стаорци, 1200 mg/kg кај машки кучиња и 400 mg/kg кај женски кучиња.

Генотоксичност

Миокамицин нема мутагени дејства.

Канцерогеност

Не постојат податоци за канцерогени дејства на миокамицин во достапната литература. Студиите за испитување на канцерогеност спроведени со други макролидни антибиотици како што е еритромицинот, не покажаа канцерогени дејства по продолжена администрација кај стаорци.



Во однос на канцерогеното дејство, податоците од клиничките испитувања, клиничкото искуство и фармаковигилансата ја потврдија безбедноста на миокамицин.

Репродуктивна токсичност

Не е утврдено тератогено дејство на миокамицин кај стаорци и зајци.

Дејства при неклиничките испитувања беа забележани само при изложувања за кои се смета дека доволно го надминуваат максималното изложување кај луѓето што укажува на мала релевантност за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

метил парахидроксibenзоат (E218)
пропил парахидроксibenзоат (E216)
манитол (E421)
sunset жолта боја FCF (E110)
лимонска киселина (E330)
сахарин натриум (E954)
хипромелоза (E464)
безводен динатриум фосфат (E339)
вкус на банана (сахароза)
силикон емулзија

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

Реконституираната суспензија е стабилна 7 дена ако се чува на температура до 25°C или 14 дена ако се чува во фрижидер.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 25°C.
За услови на чување на разредениот лек, погледнете во точка 6.3.

6.5 Пакување

Шише (кафено стакло од хидролитичка класа III), алуминиумско капаче (со полиетиленски додаток), пластична дозира лажичка (5 ml волумен), гранули за реконституција на 115 ml перорална суспензија, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Реконституција на пероралната суспензија

Додајте 100 ml пречистена вода на гранулите во шишето и ~~ситно~~ ^{силно} промешајте ја реконституираната перорална суспензија.

Пред секоја употреба шишето добро промешајте го.



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/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 05.06.1996

Датум на последната обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

