

**1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 400 mg midecamycin (мидекамицин).
За помощните вещества виж б.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки: бели, кръгли, леко двойно изпъкнали, с делителна черта от едната страна.

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 midecamycin 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 метод на приложение

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 midecamycin.

При деца с тегло под 30 kg: 20 до 40 mg/kg телесно тегло дневно от пероралната суспензия, разделени на три приема, или 50 mg/kg телесно тегло 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 midecamycin, midecamycin acetate или някое от помощните вещества на лекарствения продукт, тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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.

Специални предупреждения относно помощните вещества

Полиолите (mannitol) може да предизвикат диария.

Azo-оцветителят E110 може да предизвика реакции на свръхчувствителност, включително астма. Реакции на свръхчувствителност възникват по-често при пациенти, свръхчувствителни към ацетилсалицилова киселина.



4.5 Взаимодействия 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 cytochrome P450. За разлика от erythromycin, midecamycin не се свързва с микрозомалните оксидази на чернодробните клетки и не образува стабилни комплекси с cytochrome P450. В резултат на това той не повлиява фармакокинетиката на theophylline.

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

Едновременният прием на midecamycin 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 warfarin, тъй като midecamycin може да намали елиминирането му, което увеличава риска от кръвоизлив.

4.6 Бременност и кърмене

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. 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 midecamycin. По време на бременост е показан само в случаите, когато потенциалната полза за майката превишава риска за плода. Лекарственият продукт се излъчва с кърмата затова кърмачките не трябва да кърмят по време на лечението с него.

4.8 Нежелани реакции

По време на лечение може да се наблюдават леки стомашно-чревни нарушения (намален апетит, стоматит, гадене, повръщане и диария). Диарията много рядко е тежка и персистираща; това може да е признак на псевдомембранозен колит. Възможни са също и алергични реакции (кожен обрив, уртикария, сърбеж, еозинофилия), повишена активност на трансaminaзите и жълтеница.

4.9 Предозиране

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

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Според АТС класификацията, midecamycin се включва в групата на макролидните антибиотици в J01FA03.

5.1 Фармакодинамични свойства

5.1.1 Антибактериална активност

Midecamycin е широкоспектърен макролиден антибиотик с активност, подобна на активността на erythromycin. 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, уреоплазми, хламидии и легионели.

Бактериална чувствителност *in vitro* към midecamycin (MDM)

Бактерия	Средна MIC ₉₀ (µg/ml)
	MDM
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.10
<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>	-

Критериите за интерпретацията на MIC на midecamycin 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.

5.1.2 Антимикробна ефективност на метаболитите

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

5.1.3 Механизъм на действие

Midecamycin инхибира РНК-зависимата синтеза на протеините в стадия на удължаване на протеиновата верига. Midecamycin 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, midecamycin 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 midecamycin 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 midecamycin 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 midecamycin повлиява също и имунните функции. Установен е напр. типично поишен хемотаксис в сравнение с erythromycin. Midecamycin вероятно стимулира *in vivo* активността на естествените килърни клетки. Всички тези изследвания показват, че midecamycin повлиява имунната система, което може да е от значение за антибиотичния ефект на midecamycin *in vivo*.

5.1.4 Резистентност

Резистентността към макролидите се развива поради намаления пермеабилитет на външната клетъчна мембрана на бактерията (enterobacteria), 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 methicillin-чувствителните *S. aureus* варира от 1% до 50%, докато повечето от methicillin-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

5.2.1 Резорбция

Midecamycin 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 midecamycin да се приема преди хранене.

5.2.2 Разпределение

Midecamycin 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. 47% от midecamycin и 3% до 29% от метаболитите се свързват с протеините. Midecamycin acetate се екскретира и в кърмата при човека. След доза от 1200 mg дневно, 0.4 µg/ml до 1.7 µg/ml от midecamycin acetate се откриват в кърмата.

5.2.3 Метаболизъм и елиминиране

Midecamycin 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 midecamycin acetate. 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 midecamycin (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 midecamycin acetate на плъхове (в дози до 1000 mg/kg т.т.) и зайци (доза до 400 mg/kg т.т.) не показва специфични токсични ефекти. Аналогично, не са наблюдавани токсични ефекти с метаболитите на midecamycin.

Максималната нетоксична доза на midecamycin acetate (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 midecamycin 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

Филмирани таблетки: Сърцевина: microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, magnesium stearate, talc. Обвивка: methacrylic acid copolymer, macrogol 4000, titanium dioxide (E171), talc.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

Филмирани таблетки: 3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Филмирани таблетки: Да се пази от влага. Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 16 филмирани таблетки от 400 mg (2 блистерни опаковки от 8 таблетки), в кутия.

6.6 Указания за употреба и работа с продукта

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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





8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9 ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КХП
22 октомври, 2004 г.

