

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synercid® прах за инфузионен разтвор.

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 500 mg съдържа 150 mg quinupristin и 350 mg dalbapristin под формата на мезилатни соли.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Леко жълта до жълта компактна маса.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Synercid трябва да се прилага само, когато е налице документално потвърждение, че няма други антибактериални средства които да са активни спрямо микроорганизмите – причинители и когато никой друг продукт не е подходящ за лечение на инфекцията при конкретния пациент.

Synercid е показан за лечението на следните три инфекции, когато е доказано че са причинени от чувствителни Gram-положителни микроорганизми и когато е подходящо прилагането на интравенозно лечение:

- Нозокомиална пневмония
- Инфекции на кожата и меките тъкани
- Клинично проявени инфекции, дължащи се на vancomycin - резистентен *E. faecium*

(вж. раздели 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 5.1 Фармакодинамични свойства).

При доказана или съмнителна смесена инфекция, Synercid трябва да се прилага в комбинация с препарати активни спрямо Gram-отрицателни микроорганизми.

Необходимо е да се съблюдават официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Synercid трябва да се прилага чрез централен венозен катетър в 5% разтвор на глюкоза в продължение на 60 минути (вж. Раздел 6.2 Несъвместимости). Изключително важно е да се обърне внимание върху указанията за разреждане преди употреба (вж. Раздел 6.6 Указания за употреба/Манипулиране).

Безопасността и ефективността на интравенозна инфузия с продължителност по-малка от 60 минути не са оценявани в хода на клинични проучвания; инфузията не бива да се извършва за по-кратък период.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 14783/09.11.96	
706/07.11.06	<i>Ment</i>



След приключване на инфузията, вената трябва да се промие с 5% разтвор на глюкоза с оглед намаляване до минимум на венозното дразнене. Непосредствено след инфузирането на Synercid трябва да се избягва промиването със солеви разтвори или хепарин.

Synercid е несъвместим със солеви разтвори.

Вливането на Synercid през периферна вена е свързано с локални нежелани лекарствени реакции като тромбофлебит. Поради това, Synercid трябва да се прилага чрез централен венозен катетър. В спешни случаи обаче, първата доза Synercid може да се направи посредством периферна венозна инфузия до поставянето на централен венозен катетър.

Препоръчителна схема за дозиране

Показание	Доза (mg/kg)	Честота	Продължителност
Инфекции на кожата и кожните структури	7,5	на 8 часа	7 дни
Нозокомиална (вътреболнична) пневмония*	7,5	на 8 часа	10 дни
Инфекции предизвикани от vancomycin-резистентен <i>Enterococcus faecium</i>	7,5	на 8 часа	**

* Клиничният опит със Synercid при пациенти с нозокомиална пневмония съгласно стеснените показания (вж. Раздел 4.1) е ограничен. Ето защо, при подобни пациенти е показано предпазливото прилагане на Synercid заедно с всички съображения по отношение комбинираната терапия с други ефективни антибактериални средства, особено при полимикробни инфекции.

** Продължителността на лечението зависи от мястото на инфекцията

Специални групи пациенти

Лица в напреднала възраст: Прилагането при лица в напреднала възраст не налага корекция на дозата.

Бъбречна недостатъчност: При пациенти с бъбречни нарушения и такива подлежащи на перитонеална диализа не е необходима корекция в дозата на Synercid (вж. Раздели 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства).

Не са провеждани проучвания при пациенти с анурия и/или такива на хемодиализа.

Чернодробна недостатъчност: При пациенти с лека чернодробна недостатъчност не е необходима корекция на дозата.

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (степен В по Child-Pugh) трябва да се обсъжда намаляване на дозата до 5mg/kg; тази препоръка, обаче, се основава върху ограничен обем информация и може да не е оптимална. Ефективността на тази корекция на дозата не е оценявана клинично. Поради това, клиничното повлияване от лечението при подобни пациенти трябва внимателно да се проследява.

Synercid е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като не е проучван при тази популация (вж. Раздели 4.3 Противопоказания, 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства). Освен това, той е противопоказан при



пациенти със значително повишени нива на билирубин (т.е. >3 пъти над горната граница на нормата).

Пациенти със затлъстяване: При пациенти със затлъстяване не се налага корекция на дозата.

Деца: Въпреки че със Synercid са лекувани деца, неговата безопасност и ефективност не са установени при пациенти на възраст под 18 години. Поради това, няма достатъчно информация, върху която да се базират препоръките за дозиране.

4.3 Противопоказания

Synercid е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност спрямо активните вещества quinupristin, dalbopristin или други стрептограмини (напр. pristinamycin и virginiamycin) или към някои от помощните вещества.

Synercid е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и при пациенти със значително повишени нива на билирубин (т.е. > 3 пъти над горната граница на нормата) (вж. Раздели 4.2 Дозировка и начин на приложение и 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Трябва да се избягва едновременното прилагане на Synercid с производни на алкалоидите на моравото рогче (напр. ergotamine, dihydroergotamine) и с лекарства, които се метаболизират от цитохром P450 3A4 ензимната система и които могат да удължат QT интервала (напр. terfenadine, astemizole, cisapride, disopyramide, quinidine и lignocaine).

Трябва да се избягва едновременното прилагане на Synercid с всякакви лекарства метаболизирани от CYP 3A4, за които терапевтичния прозорец е тесен, освен ако е възможно измерване на лекарствените нива и/или интензивно клинично проследяване (вж. Раздели 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 4.5 Взаимодействия).

Прилагането на Synercid по друг начин освен посредством бавна венозна инфузия е противопоказано (вж. Раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Някои изследвания *in vitro* показват, че активността на Synercid спрямо *S. aureus*, който е структурно резистентен на макролиди, линкозамиди и стрептограмини тип В (MLSB-С резистентност) е понижена в сравнение с тази спрямо изолирани култури, които не притежават този механизъм на резистентност. По принцип, мнозинството methicillin-резистентни щамове *S. aureus* (MRSA) отделят MLSB-С.

При отсъствие на ЕКГ проследяване по време на клинични проучвания, Synercid трябва да се прилага предпазливо при пациенти рискови по отношение на сърдечни аритмии (напр. вроден QT-синдром, сърдечна хипертрофия, дилатативна кардиомиопатия, хипокалиемия, брадикардия, хипомагнезиемия и едновременно прилагане на лекарства удължаващи QT интервала) (вж. Раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Synercid е инхибитор на CYP3A4. Когато Synercid трябва да се прилага едновременно с какъвто и да е продукт метаболизиращ се по същия механизъм, се препоръчва предпазливост. При такива обстоятелства, прибавянето на какъвто и да е продукт инхибиращ CYP3A4 трябва да се избягва (вж. Раздели 4.3



Противопоказания, 4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие и 5.2 Фармакокинетика).

При пациенти лекувани със Synercid се съобщава за случаи на артралгия и миалгия, някои от тях тежки. Прекъсването на лечението бе последвано от отзвучаване на симптомите. Етиологията на тези миалгии и артралгии се проучва.

За пациенти с чернодробна недостатъчност, моля направете справка с Раздели 4.2 Дозировка и начин на приложение и 5.2 Фармакокинетични свойства.

При някои пациенти по време на лечение може да се наблюдава изолирана хипербилирубинемия (предимно конюгирана), вероятно в резултат на конкуренцията на ниво екскреция между Synercid и билирубин.

Освен това, плазмените концентрации на метаболитите на quinupristin се увеличават повече от петкратно, когато общият билирубин надвиши трикратно горната граница на нормата. Не е известно какъв е ефектът, ако е налице такъв, който тези увеличения на експозицията на метаболити упражняват върху безопасността и ефективността на Synercid.

Изолираното умерено повишаване на билирубина (< 3 пъти горната граница на нормата) само по себе си не е показание за прекратяване на лечението. Решението трябва да се вземе по-скоро след оценка на общото състояние на пациента.

При продължително лечение е уместно да се извършва периодична лабораторна оценка на хематологичните показатели, бъбречната и чернодробната функция.

След приключване на инфузията, вената трябва да се промива с 5% разтвор на глюкоза с цел да се намали до минимум венозното дразнене. Промиването със солеви разтвори или с хепарин непосредствено след прилагането на Synercid трябва да се избягва.

Както и при други противомикробни лекарства, употребата на Synercid може да доведе до прекомерен растеж на нечувствителни микроорганизми (напр. *E. faecalis* и Gram-отрицателни патогени). Ако по време на лечението възникне суперинфекция, трябва да се предприемат подходящи мерки.

Наблюдавани са случаи на псевдомембранозен колит свързан с употребата на широкоспектърни антибиотици включително Synercid, който може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Затова е важно да се прецени тази диагноза при пациенти развили сериозна диария по време или след използването на Synercid. В този случай трябва да се вземат незабавно подходящи терапевтични мерки като лекарствата, които потискат чревната перисталтика са противопоказани.

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични или анафилактоидни) понякога след първата доза са били наблюдавани при пациенти, лекувани със Synercid. В такива случаи лечението със Synercid трябва веднага да се спре и да се започне подходящо лечение (напр. лечение на шока).

Тъй като Synercid принадлежи към антибиотиците от групата на макролидите-линкозамидите и стрептограмините то използването на този антибиотик



представлява потенциален риск за влошаване на симптомите при пациенти с тежка миастения.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Проучванията за лекарствени взаимодействия *in vitro* показаха, че изоензимът цитохром P450 3A4 значително се инхибира от Synercid и че CYP 3A4 метаболизма на cyclosporin A, midazolam, nifedipine и terfenadine се инхибира от Synercid.

Едновременното прилагане на Synercid и cyclosporin (еднократна перорална доза), nifedipine (повтаряща се перорална доза) и midazolam (интравенозна болусна доза) върху здрави доброволци доведе до повишени плазмени нива на тези лекарства: C_{max} се повиши съответно с 25, 18, и 14% (средни стойности) и AUC (площта под кривата) се увеличи съответно с 63, 44 и 38% (средни стойности). Ето защо е препоръчително да се проследяват кръвните нива на cyclosporin в началото на лечението със Synercid. Интензивно клинично проследяване се препоръчва, когато Synercid се прилага едновременно с nifedipine или midazolam.

Rifampicin е силен индуктор на CYP450. Synercid е инхибитор на CYP3A4, един от изоензимите на CYP450. При проучване на здрави доброволци, не бяха отбелязани промени във фармакокинетиката на rifampicin, quinupristin или dalbopristin, когато rifampicin и Synercid бяха съвместно приложени. Rifampicin обаче повиши AUC (площта под кривата) на метаболитите на quinupristin, което доведе до средно повишаване с 43% на AUC на сбора от quinupristin и активните му метаболити, вероятно поради инхибиране на тяхната екскреция. Чернодробната CYP3A4 активност измерена посредством еритромициновия тест на дъха, беше повишена при едновременното прилагане на двата медикамента, което предполага, че индуциращият ефект на rifampicin преобладава над инхибиращия ефект на Synercid. Вследствие на това, в случай на едновременно прилагане на двата продукта, трябва да се извършва интензивно наблюдение на билирубина.

Едновременното прилагане на Synercid с FK-506 (tacrolimus) доведе до повишаване на минималните нива на този препарат с около 15%. При липсата на каквито и да било други данни, препоръчително е да се проследяват кръвните нива на tacrolimus в началото на едновременното лечение със Synercid.

Ето защо, има основания да се очаква, че съвместното прилагане на Synercid и други лекарства метаболизирани предимно от CYP 3A4 ензимната система ще доведе до увеличени плазмени нива на тези други вещества, и като следствие, с потенциал за нежелани лекарствени реакции (вж. Раздел 4.3 Противопоказания, 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства).

В концентрации 10 пъти над максималната плазмена концентрация при хора, Synercid *in vitro* не инхибира значително цитохром P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1. Клиничната значимост на тези *in vitro* данни не е оценявана *in vivo*.

При отсъствие на ЕКГ проследяване по време на клинични проучвания, трябва да се проявява предпазливост, когато Synercid се прилага заедно с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала, антиаритмични средства от класове Ia и III, невролептици, антидепресанти, някои антибиотици



(антималарийни средства, флуорохинолони, азолови антимикотични средства, макролиди), някои антихистамини без седативен ефект.

Има данни за леко увеличение в нивата на трансaminaзите при прилагане на Synercid заедно с acetaminophen или с други медикаменти, за които е известно, че понижават вътреклетъчните нива на глутатион.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност
Не са провеждани проучвания при бременни жени. По време на бременност Synercid трябва да се използва само, ако лекарят прецени, че ползата надвишава потенциалния риск (вж. Раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Кърмене
Synercid преминава в млякото на пълхове. Не е известно дали Synercid се екскретира в човешката кърма. Следователно, кърмещите жени трябва да бъдат съветвани да не кърмят по време на лечението със Synercid.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани относно вероятността от замайване или главоболие, и да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини, ако възникнат подобни симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на Synercid беше оценена при 1099 пациенти, включени в 5 сравнителни клинични проучвания и при 1199 пациенти в четири несравнителни проучвания. Последната група пациенти получаваше Synercid за инфекции дължащи се на Gram-положителни бактерии, за които нямаше друго подходящо лечение. Пациентите от тази популация бяха тежко болни, с множество придружаващи заболявания и физиологични нарушения.

Беше използвана следната оценка на честотата:

Много чести: > 1/10

Чести: > 1/100, < 1/10

Не чести: > 1/1,000, < 1/100

Редки: > 1/10,000, < 1/1,000

Много редки: < 1/10,000

СИСТЕМА	ОРГАН	КЛАС	ЧЕСТОТА	НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ
Инфекции	и масово		Не чести	целулит, инфекция, орална кандидоза, фарингит, пневмония, псевдомембранозен колит, уроинфекция, вагинит
Нарушения на кръвта и лимфата			Чести	Еозинофилия, анемия, левкопения, неутропения



	Много редки	панцитопения, тежка тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Не чести	Алергична и анафилактична реакция, която може да бъде животозастрашаваща
Нарушения на метаболизма и храненето	Не чести	Анорексия, подагра
	Редки	Хипонатриемия
Психиатрични нарушения	Не чести	Безпокойство, обърканост, безсъние
Нарушения от страна на нервната система	Чести	Главоболие
	<u>Не чести:</u>	Парестезии, замаяване, хипертония, миастения
Сърдечни нарушения	Не чести	Палпитации, тахикардия, аритмия
Съдови нарушения	Чести	Кръвоизливи, тромбоза
	Не чести	Хипотония, флебит, вазодилатация
Нарушения от страна на дишането, гръдния кош и медиастинума	Не чести	Диспнея, плеврален излив
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, диария, повръщане
	Не чести	Стоматит, диспепсия, обстипация, панкреатит, болка в корема
Нарушения от страна на черния дроб и жлъчката	Не чести:	Жълтеница, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, сърбеж
	Не чести	Макулопапулозен обрив, потене, уртикария
Нарушения на скелетната мускулатура и съединителната тъкан	Чести	Артралгия, миалгия, астения (вж Раздел 4.4, Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)
	Не чести	Болки в гърба, крампи на краката
Нарушения от страна на бъбреците и пикочните пътища	Не чести	Хематурия
Общи нарушения и състояния в мястото на прилагане	Чести	Астения, реакции в мястото на инфузия, включващи възпаление, оток и болка (вж.Раздел 4.4. Специални предупреждения и специални



		предпазни мерки при употреба)
	Не чести	Болка в гръдния кош, втрисане, периферен оток
Други проучвания	Чести	Увеличение на общия и конюгиран билирубин, ALT, AST, GGT, алкална фосфатаза, повишаване на уреинния азот в кръвта, лактат дехидрогеназата, креатинин-фосфокиназата, креатинин, увеличение и намаление на тромбоцитите
	Редки	Увеличение и намаление на калия

След излизане на пазара, се съобщава за много редки случаи на силно спадане броя на тромбоцитите, анафилактоидни реакции и ангиоедем.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоматично предозиране със Synercid. Пациентите получили прекомерно висока доза трябва да бъдат наблюдавани внимателно и трябва да им бъде приложено поддържащо лечение.

Synercid не се отстранява чрез перитонеална диализа (вж. Раздел 5.2 *Фармакокинетични свойства*). Високото молекулно тегло на двата компонента на Synercid предполага, че е малко вероятно последният да се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Макролиди, линкозамиди и стрептограмини

АТС код J01FG02

Микробиология

Компонентите streptogramin A (dalfopristin) и B (quinupristin) на Synercid се предлагат за медицински цели в съотношение 70:30. Quinupristin и dalfopristin притежават *in vitro* бактериостатична активност срещу множество Gram-положителни бактериални видове и действат синергично. Синергизмът осигурява бактерицидна активност срещу чувствителни на макролиди стафилококи и стрептококи. Освен това, основните метаболити на quinupristin и dalfopristin проявяват *in vitro* синергизъм с комплементарното съединение-предшественик.

Начинът, по който А и В компонентите на streptogramin взаимодействат на ниво бактериална рибозома е сложен. Свързването на компонентите А с рибозомите се последва от самостоятелно свързване на В молекулите. В рибозомите се настъпват стабилизационни структурни промени и протеиновата синтеза се изключва.

Няма кръстосана резистентност между Synercid и β -лактами, аминогликозиди, гликопептиди, хинолони или тетрациклини според измерванията на MIC.



Някои *in vitro* проучвания показват, че активността на Synercid срещу *S. aureus*, който е структурно резистентен на макролиди, линкозамиди и стрептограмини тип В (MLSB-С резистентност) е снижена в сравнение с тази срещу изолирани щамове, които не притежават този механизъм на резистентност. Срещу подобни щамове, Synercid не проявява бактерицидна активност и умерен пост-антибиотичен ефект. При MRSA (methicillin-резистентен *Staphylococcus aureus*), честотата на MLSB-С резистентните щамове е приблизително 75-80%; клиничната информация е ограничена. При MSSA (methicillin-чувствителен *Staphylococcus aureus*); честотата на MLSB-С резистентните щамове е приблизително 5-20% в Европейския Съюз.

In vitro изследванията върху комбинирането на Synercid с aztreonam, cefotaxime, ciprofloxacin и gentamicin, срещу Enterobacteriaceae и *Pseudomonas aeruginosa* не показаха антагонизъм.

Като цяло, *in vitro* изследванията при комбинирането на Synercid с: гликопептиди, β -лактами, хинолони, тетрациклини и хлорамфеникол срещу ентерококи и стафилококи, не показаха антагонизъм. Също така, *in vitro* изследванията върху комбиниране на Synercid с аминогликозиди не показаха антагонизъм с изключение на едно *in vitro* проучване, при което Synercid антагонизира бактерицидния ефект на оxacillin и gentamicin срещу methicillin-чувствителен *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) и на ampicillin срещу *E. faecalis* (ATCC 29292).

Продължителен пост-антибиотичен ефект (PAE) на Synercid беше наблюдаван при *Staphylococcus aureus* (10 часа) и *Streptococcus pneumoniae* (9.1 часа) върху модел на неутропеничен абсцес от бедро на мишка, което потвърждава *in vitro* информацията за *Staphylococcus aureus* и *E. faecium* с период от 4 до 6 часа при аналогични тестови условия.

Synercid не е активен срещу *Enterococcus faecalis*.

Гранични стойности

Одобрени са следните гранични стойности на MIC за тестване на бързорастящи аеробни микроорганизми, включително *Streptococcus pneumoniae*:

Национален комитет за клинични лабораторни стандарти [National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)]

Чувствителни ≤ 1 mg/L; Интермедиерни 2 mg/L и Резистентни ≥ 4 mg/L

Британско дружество по антимикробна химиотерапия [British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)]

Чувствителни ≤ 2 mg/L; Резистентни ≥ 4 mg/L

Френски комитет по антибиограми, Френско дружество по микробиология [Comité Français de l'Antibiogramme Société Française de Microbiologie (CASFM)]

Чувствителни ≤ 0.5 mg/L; Резистентни > 2 mg/L

Преобладаването на придобита резистентност може да варира според географския район и с течение на времето за отделни видове, поради което е желателно да се събира локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Тази информация дава само приблизителни насоки относно вероятността дали даден микроорганизъм ще е чувствителен на



Synercid. Видовете, за които е известно, че варират по резистентност в рамките на Европейския Съюз са представени по-долу.

In vitro антибактериален спектър – Категории, за които е известно, че резистентността им варира в рамките на Европейския съюз

Чувствителни			
Аеробни Gram-положителни микроорганизми:			
<i>Enterococcus faecium</i> ¹	1,5 – 2%	<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>S. aureus erythromycin-чувствителен</i> ¹⁻³	0 – 0,4%	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 – 0.5%
<i>S. aureus erythromycin-резистентен</i> ²	0 – 5%	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Интермедиерно чувствителни			
Аеробни Gram-положителни микроорганизми:		Анаеробни микроорганизми:	
Стрептококи група C		<i>Clostridium perfringens</i>	
Стрептококи група G		Вид <i>Peptostreptococcus</i>	
Нечувствителни (резистентни)			
Аеробни Gram-положителни микроорганизми:			
<i>Enterococcus avium</i>		<i>Enterococcus gallinarum</i>	
<i>Enterococcus casseliflavus</i>		Вид <i>Pediococcus</i> .	
<i>Enterococcus durans</i>		<i>Streptococcus bovis</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>			
Аеробни Gram-отрицателни микроорганизми:			
<i>Enterobacteriaceae</i>		Gram-отрицателни неферментиращи, включително	
<i>Haemophilus influenzae</i>		Вид <i>Pseudomonas</i>	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>			
Аеробни микроорганизми:			
Вид <i>Bacteroides</i> .		Вид <i>Prevotella</i> .	
Други видове <i>Clostridium</i> .		Вид <i>Veillonella</i> .	
Вид <i>Fusobacterium</i>			

¹ Клиничната ефективност беше демонстрирана за чувствителни изолати при одобрени клинични показания.

² При MRSA, честотата на MLSB-C резистентните щамове е приблизително 75-80%. Synercid не проявява бактерицидна активност и показва умерен пост-антибиотичен ефект. Клиничните данни са ограничени.

³ При MSSA, честотата на MLSB-C резистентните щамове е приблизително 5-20% в Европейския Съюз.

5.2 Фармакокинетични свойства

Quinupristin и dalfopristin са основните активни компоненти, циркулиращи в плазмата на хората. Quinupristin и dalfopristin обаче, бързо се превръщат в няколко основни метаболита: два конюгирани метаболита на quinupristin (един с глутатион и един с цистеин) и един конюгиран на dalfopristin (формиращ се при хидролизата на продукта).

Фармакокинетичните профили на quinupristin и dalfopristin в комбинация с техните метаболита, бяха определени чрез биологичен анализ след многократни



60-минутни инфузии на Synercid при две групи здрави млади мъже доброволци. Всяка група получи 7.5 mg/kg интравенозно през 12 или 8 часа в общо количество съответно 9 и 10 дози. Фармакокинетичните параметри бяха сравними и при двете схеми на дозиране; тези от схемата през 8 часа са показани в следващата таблица:

Средни steady-state фармакокинетични параметри на quinupristin, dalfopristin и метаболитите им (\pm SD) n = 10

Дозов режим	C _{max} ¹ (µg/mL)	AUC ² (µg.h/mL)	t _{1/2} ³ (часове)
Quinupristin и метаболити	3.20 + 0.67	7.20 + 1.24	3.07 + 0.51
Dalfopristin и метаболит	7.96 + 1.30	10.57 + 2.24	1.04 + 0.20

¹ C_{max} = Максимална плазмена концентрация на медикамента

² AUC = Площ под кривата на плазмена концентрация-време на медикамента

³ t_{1/2} = Плазмен полуживот

Клирънсите на непроменените quinupristin и dalfopristin са сходни (0.7 L/h/kg), и реалният обем на разпределение и за двата продукта е приблизително 1.0 L/kg. Елиминационните полуживоти на quinupristin и dalfopristin са приблизително съответно 0.9 и 0.75 часа.

Quinupristin е свързан и с албумина, и с алфа-1-гликопротеина. Протеиновото свързване варира от 55 до 78% за quinupristin и от 11 до 26% за dalfopristin.

Проникването на непроменените quinupristin и dalfopristin в невъзпалителна блистерна течност отговаря съответно на около 19% и 11% от откритото в плазмата количество. Проникването в блистерната течност на quinupristin и dalfopristin заедно с техните метаболити беше общо около 40% в сравнение с това в плазмата.

Открито беше, че изотопно маркираните quinupristin и dalfopristin проникват в *ex vivo* човешки макрофаги със съотношение на вътреклетъчна спрямо извънклетъчна концентрация 60:1 за quinupristin и 30:1 за dalfopristin след 1 час. Бавното освобождаване от макрофагите приключва за 5 часа както за quinupristin, така и за dalfopristin.

Метаболизъм

In vitro трансформацията на лекарството - предшественик до основните активни метаболити се извършва чрез неензимни реакции и не зависи от цитохром P450 или от глутатион трансферазната ензимна активност. Установено е обаче, че Synercid е инхибитор на CYP 3A4 изоензима.

Едновременното прилагане на Synercid и cyclosporin (еднократна перорална доза), nifedipine (многократна перорална доза) и midazolam (интравенозно болусно дозиране) при здрави доброволци, доведе до повишени плазмени нива на тези лекарства: C_{max} се повиши съответно с 25, 18, и 14% (средни стойности) и площите под кривата се увеличиха съответно с 63, 44 и 38% (средни стойности) (вж. Раздел 4.5 *Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие*).



Елиминиране

Екскрецията чрез фекалиите е основния път на елиминиране както за лекарството предшественик, така и за метаболитите (75-77% от дозата). Екскрецията чрез урината е отговорна за приблизително 15% от дозата на quinupristin и 19% от дозата на dalfopristin. Предклиничните данни при плъхове показваха, че приблизително 80% от дозата се екскретира в жлъчката и насочват, че при хора екскрецията с жлъчката е вероятно главният път за елиминиране с фекалиите.

Лица в напреднала възраст / Пол / Затлъстяване: Фармакокинетиката на quinupristin и dalfopristin не се променя при лица в напреднала възраст или при различните полове. При лица със затлъстяване, Смах и площта под кривата на quinupristin се увеличават около 1.3 пъти и площта под кривата на dalfopristin - около 1.4 пъти.

Бъбречна недостатъчност: При фармакокинетично проучване на Synercid приложен под формата на многократни интравенозни дози от 7.5 mg/kg при пациенти доброволци с умерена или тежка хронична бъбречна недостатъчност, с променена бъбречна функция, не се наблюдаваше значимо повлияване върху системната експозиция или елиминационната кинетика на quinupristin и неговите метаболити и на dalfopristin и неговия метаболит.

Не са провеждани проучвания при пациенти с анурия и/или на хемодиализа. Високото молекулно тегло и на двете съединения на Synercid обаче, предполага че е малко вероятно той да се отстранява чрез хемодиализа.

При пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа, диализният клирънс на quinupristin, dalfopristin и техните метаболити е пренебрежим.

Чернодробна недостатъчност: При фармакокинетично проучване с многократно дозиране на Synercid при неинфектирани пациенти доброволци с чернодробна недостатъчност вследствие цироза, експозицията на компонентите на Synercid и метаболитите му и на сбора от dalfopristin и RP12536, беше сравнима с пациенти клас А по Child Pugh А и със здрави доброволци.

Експозицията на метаболитите на quinupristin се повиши значимо около 1.8 пъти при пациенти клас А по Child-Pugh (доза 7.5 mg/kg) и 1.7 пъти при пациенти клас В по Child-Pugh (доза 5 mg/kg), в сравнение със здрави индивиди, което може да се обясни с нарушения на жлъчната екскреция.

Редуцираната доза от 5 mg/kg при пациенти клас В по Child-Pugh доведе до експозиция на сбора от компонентите на quinupristin сравнима с тази наблюдавана при здрави доброволци получили 7.5 mg/kg, но експозицията на сумата на компонентите на dalfopristin изглеждаше с 45% по-ниска.

Данните от популационната фармакокинетика показват, че плазмените концентрации на метаболитите на quinupristin се увеличават повече от петкратно, когато общият билирубин надвиши три пъти горната граница на нормата.

Деца: Фармакокинетиката на Synercid при лица в детска възраст не е проучвана.



5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания върху експериментални животни, честотата и тежестта на системните и локалните нежелани лекарствени реакции бяха обратими и некумулятивни и варираха според дозата, концентрацията и продължителността на инфузията.

Многократното третиране с високи дози при маймуни беше свързано с кожни промени и със снижаване параметрите на еритроцитите при плъхове и маймуни.

Освобождаване на хистамин беше наблюдавано на кучета, маймуни и мишки при дози на Synercid съответно 5, 20 и 103 mg/kg. Този ефект обаче, не беше наблюдаван при здрави хора доброволци при еднократни дози до 29.4 mg/kg и многократни дози до 7.5 mg/kg през 8 часа.

Не са провеждани всички репродуктивни токсикологични проучвания при мишки и плъхове (ембрио-фетална токсичност, токсичност върху фертилитета и пери/постнатална токсичност) в дози, които да дадат граница на безопасност при експозиция на хора. Няма данни за тератогенни ефекти при прилагане на Synercid върху плъхове и мишки. При нива на експозиция сравними с човешките терапевтични дози, при плъхове и мишки беше наблюдавана лека фетална незрялост. При кърмещи мишки, quinupristin се екскретира в млякото.

Удължаване на QT интервала се наблюдава при маймуни, получаващи многократни болуси Synercid в дози близки до човешката терапевтична доза, които дават много по-висока системна експозиция от човешките терапевтични експозиции. При условия сходни с приложението при хора, не беше наблюдавано удължаване на QT интервала при маймуни третирани със Synercid.

Канцерогенност – Мутагенеза

Не са провеждани дългосрочни проучвания със Synercid за канцерогенност при експериментални животни.

Провеждани са генетични проучвания със Synercid в хода на *in vivo* и *in vitro* изследвания при бактерии и бозайници. Извършените изследвания включваха обратна бактериална мутация (тест на Ames), генен мутационен тест CHO/HGPRT, *in vitro* ДНК синтезен тест върху хепатоцити на плъх, хромозомен аберационен тест върху CHO-K1 клетки и *in vivo* костномозъчен микроядрен тест при мишки.

При тези изследвания не бяха получени данни за *in vitro* мутагенна активност и за индукция възстановяването на ДНК, или *in vivo* кластогенен ефект на Synercid, dalfopristin или quinupristin.

Synercid даде отрицателен резултат при *in vitro* хромозомния аберационен тест върху CHO-K1 клетки. При индивидуално тестване беше наблюдаван положителен отговор на dalfopristin при високи цитотоксични концентрации. При quinupristin беше наблюдаван отрицателен отговор.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Methanesulfonic acid, sodium hydroxide.

Метансулфонова киселина, натриев хидроксид.



6.2 Несъвместимости

SYNERCID НЕ ТРЯБВА ДА СЕ РАЗРЕЖДА СЪС СОЛЕВИ РАЗТВОРИ, ТЪЙ КАТО Е НЕСЪВМЕСТИМ С НАТРИЕВ ХЛОРИД.

SYNERCID не трябва да се смесва с други лекарства освен изброените в Раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на неотворените флакони е 3 години.

Разтворените флакони трябва да се разреждат допълнително в рамките на 30 минути.

Доказана е физико-химичната стабилност на разреденият инфузионен разтвор в рамките на 5 часа при температура под 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се изразходва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и в нормални условия не бива да надвишават 24 часа при температура 2 до 8°C, освен ако разтварянето/разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални предпазни мерки на съхранение

Преди разтваряне: Съхранение в хладилник при 2 - 8°C.

След разтваряне/разреждане: Да не се замразява.

6.5 Вид и състав на опаковката

Флакон 500 mg: 10ml флакон (стъкло тип I) съдържащ единична доза със сива еластомерна запушалка и алуминиев пръстен с тъмно синя отчупваща се капачка.

Кутиите съдържат един стерилен, съдържащ единична доза флакон от 500 mg.

6.6 Указания за употреба/манипулиране

Флаконите са за еднократна употреба, като неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Приготвяне и прилагане на разтвора: Тъй като Synercid не съдържа антибактериален консервант, той трябва да се разтваря при строго асептични условия.

1. Разтворете флакона съдържащ единична доза чрез бавно прибавяне на 5 mL 5% разтвор на глюкоза или стерилизирана вода за инжекции за флакон от 500 mg
2. Внимателно извършете въртеливи движения с флакона без да разклащате, за да се получи разтваряне без образуване на пяна. Това може да отнеме поне две минути.
3. Оставете разтвора да престои поне две минути до пълното изчезване на пяната. Полученият разтвор трябва да е бистър. Както при всички останали парентерални разтвори, проверете визуално за твърди частици преди



разреждане и прилагане и изхвърлете разтвора, ако съдържа преципитати. Полученият разтвор е с концентрация 100 mg/mL. Количеството изтеглен разтвор трябва да се съобрази с теглото на пациента за получаване на доза 7.5 mg/kg. Съдържанието на разтворения флакон трябва да се разреди допълнително в рамките на 30 минути.

4. За централно венозно приложение, разтворът на Synercid трябва да се прибави към 100 mL 5% разтвор на глюкоза. За периферно венозно приложение, разтворът на Synercid трябва да се прибави към 250 mL 5% разтвор на глюкоза (вж. Раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).
5. Необходимата доза трябва да се изразходва чрез интравенозно инфузиране в продължение на 60 минути.

Несъвместимости: Synercid не трябва да се смесва или физически да се прибавя към други лекарства, освен долуизброените, за които е установена съвместимост на Synercid при инжектиране в трипътна канюла:

Стабилност на Synercid през трипътна канюла при концентрация 2 mg/mL

Aztreonam 20 mg/ml	5% глюкоза
Ciprofloxacin 1 mg/ml	5% глюкоза
Fluconazole 2 mg/ml	използван като неразреден разтвор
Haloperidol 0.2 mg/ml	5% глюкоза
Metoclopramide 5 mg/ml	5% глюкоза
Morphine hydrochloride 1 mg/ml	5% глюкоза
Калиев хлорид 40 mmol/L	5% глюкоза

Ако е необходимо Synercid да се прилага едновременно с друго лекарство, всяко лекарство трябва да се прилага поотделно съобразно препоръчаната доза и път на приложение.

При периодично инфузиране на Synercid и други лекарства през обща интравенозна система, последната трябва да се промива с 5% разтвор на глюкоза преди и след прилагането на Synercid.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Monarch Pharmaceuticals Ireland Limited
Alexandra House, the Sweepstakes
Ballsbridge, Dublin 4, Ireland

8 . РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20000295/28.11.2005

9 ДАТА НА ИЗДАВАНЕ НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

08.06.2000/28.11.2005

10 ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

BG 06/2006

