

1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Macropen 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg midekamicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete so bele, okrogle, rahlo izbočene, z zarezo na eni strani. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe dihal, sečil in rodil, ki jih povzročajo mikoplazme, legionele, klamidije in *Ureaplasma urealyticum*; okužbe dihal, kože in podkožja ter vse druge okužbe, ki jih povzročajo za midekamicin občutljive bakterije pri bolnikih, preobčutljivih za penicilin; enteritis, ki ga povzročajo bakterije iz rodu *Campylobacter*; zdravljenje in preprečevanje davice in oslovskega kašlja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odraslim in otrokom, težjim od 30 kg, dajemo po eno 400-miligramsko tableto trikrat na dan. Največji dnevni odmerek za odrasle je 1600 mg midekamicina.

Zdravljenje traja navadno 7 do 14 dni. Okužbe s klamidijami zdravimo 14 dni.

Način uporabe

Bolniki naj jemljejo zdravilo pred jedjo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Huda jetrna okvara.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem, ki traja dalj časa, je treba nadzorovati aktivnost jetrnih encimov, še posebno, če je bilo delovanje jeter predhodno okvarjeno.

Pri dolgotrajnejšem jemanju se lahko, kot pri vsakem protimikrobnem zdravljenju, pojavi razrast odpornih bakterij. Trdovratna driska je lahko znak psevdomembranskega kolitisa.

1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Znano je medsebojno delovanje makrolidov z drugimi zdravili. Makrolidni antibiotiki vplivajo na presnovo v jetrih tako, da inaktivirajo citokrom P450. Midekamycin se v nasprotju z eritromicinom ne veže na oksidaze mikrosomov jetrnih celic in ne tvori stabilnih kompleksov s citokromom P450.

Posledica je, da ne vpliva na farmakokinetiko teofilina.

Midekamycin lahko poveča koncentracijo ciklosporina v serumu (za dvakrat), podaljša razpolovni čas in poveča AUC (površino pod krivuljo) za karbamazepin. Pri bolnikih, ki jemljejo midekamycin in karbamazepin ali ciklosporin, moramo biti previdni in če je mogoče, merimo njuni koncentraciji v serumu.

Ob sočasnem jemanju midekamicina in ergot alkaloidov se lahko zmanjša njihova presnova v jetrih in poveča njihova koncentracija v serumu.

Svetujemo previdnost pri sočasnem dajanju z varfarinom, ker midekamycin lahko zmanjša njegovo izločanje, zato se poveča nevarnost krvavitve.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni poročil o neželenih učinkih na plod. Uporaba med nosečnostjo je indicirana le v nujnih primerih, če pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za plod.

Dojenje

Zdravilo prehaja v mleko, zato naj matere med zdravljenjem ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Macropen nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Macropen, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

	Občasni	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		eozinofilija
Bolezni prebavil	slabost, zmanjšan apetit, bruhanje, driska in stomatitis	psevdomembranski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečana aktivnost transaminaz in zlatenica
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, koprivnica in srbenje

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Pri zaužitju večje količine zdravila naenkrat lahko pričakujemo predvsem slabost in bruhanje.

Zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidi, linkozamidi in streptogramini; oznaka ATC: J01FA03.

Mehanizem delovanja

Midekamicin na stopnji podaljševanja verige beljakovine zavira sintezo beljakovin, odvisno od RNK. Reverzibilno se veže na podenoto 50S in blokira reakcijo transpeptidacije in/ali translokacije. Zaradi zelo različne strukture ribosomov ne pride do vezave na ribosome evkariotične celice, zato so makrolidi malo toksični za človeške celice.

Tako kot preostali makrolidni antibiotiki tudi midekamicin primarno deluje bakteriostatično. Lahko pa deluje baktericidno, kar je odvisno od vrste bakterije, koncentracije zdravila na mestu delovanja, velikosti inokuluma in faze razmnoževanja mikroorganizma. Aktivnost *in vitro* je zmanjšana v kislem mediju. Če povečamo pH s 7,2 na 8,0 v gojišču kultur *Staphylococcus aureus* ali *Streptococcus pyogenes*, se MIK za midekamicin zmanjša za dvakrat. Pri padcu pH je obratno.

Zaradi velike topnosti v lipidih dosežejo makrolidi velike koncentracije v celicah. To je posebej pomembno za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo mikroorganizmi, ki se razmnožujejo intracelularno, kot so klamidija, legionela in listerija. Dokazali so, da se midekamicin kopiči v humanih alveolarnih makrofagih. Makrolidi se kopičijo tudi v nevtrofilcih. Medtem ko je razmerje med zunajcelično in znotrajcelično koncentracijo za eritromicin med 1 do 10, je pri novejših makrolidih, med katere spada tudi midekamicin, to razmerje nad 10. S kopičenjem nevtrofilcev na mestu vnetja se lahko dodatno poveča koncentracija makrolidov v vnetih tkivih. Z raziskavami *in vitro* so ugotovili tudi vpliv midekamicina na imunske funkcije. Tako so ugotovili značilno povečano kemotakso v primerjavi z eritromicinom. Midekamicin morda spodbuja delovanje naravnih celic ubijalk *in vivo*. Vse te preiskave kažejo, da midekamicin učinkuje na imunski sistem, kar je lahko pomembno za antibiotski učinek midekamicina *in vivo*.

Spekter protibakterijske učinkovitosti

Midekamicin je širokospektralni makrolidni antibiotik, po delovanju podoben eritromicinu. Deluje na

1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

po Gramu pozitivne bakterije (stafilokoke, streptokoke, pnevmokoke, bacil antraksa, *Corynebacterium diphtheriae* in *Listeria monocytogenes*), na nekatere po Gramu negativne bakterije (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter* spp., *Moraxella catarrhalis* in *Neisseria* spp.), anaerobe (*Clostridium* spp. in *Bacteroides* spp.) in druge bakterije, kot so mikoplazme, ureaplazme, klamidije in legionele.

Občutljivost bakterij za midekamicin (MDM) *in vitro*

Srednja vrednost MIK ₉₀ (µg/ml)	
Bakterija	midekamicin
<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>	-

Kriteriji za interpretacijo MIK so za midekamicin enaki, kot so po standardih NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) za preostale makrolide. Občutljive so bakterije, ki imajo MIK₉₀ ≤ 2 µg/ml, odporne so tiste, ki imajo MIK₉₀ ≥ 8 µg/ml.

Presnovki midekamicina imajo podoben protibakterijski spekter kot midekamicin, vendar je njihovo delovanje nekoliko slabše. Rezultati več poskusov na živalih kažejo, da je učinkovitost midekamicina in miokamicina *in vivo* večja kot *in vitro*. Delno je to posledica velike koncentracije aktivnih presnovkov v tkivih.

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti makrolidom nastane zaradi zmanjšane prepustnosti zunanje celične membrane bakterije (enterobakterije), inaktivacije zdravila (*S. aureus*, *E. coli*) in zaradi spremembe mesta delovanja, kar je najpomembnejše.

Odpornost bakterij proti makrolidom je geografsko zelo različna. Odpornost *S. aureus*a, občutljivega za meticilin, se giblje med 1 % in 50 %, medtem ko je večina proti meticilinu odpornih sevov *S. aureus*a odpornih tudi proti makrolidom. Odpornost pnevmokokov je večinoma manj kot 5-odstotna, ponekod v svetu je več kot 50-odstotna (Japonska). Odpornost bakterije *Streptococcus pyogenes* proti makrolidom v Evropi se giblje med 1 % in 40 %. Odpornost se pojavi zelo redko pri mikoplazmah, legionelah in pri *C. diphtheriae*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Midekamicin se hitro in sorazmerno dobro absorbira ter doseže največje koncentracije v serumu po 1 do 2 urah, in sicer 0,5 µg/ml do 2,5 µg/ml. Hrana nekoliko zmanjša največje koncentracije, posebno pri otrocih (starih od 4 do 16 let), zato je midekamicin priporočljivo jemati pred jedjo.

Porazdelitev

1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Midekamicin dobro prodira v tkiva, kjer doseže več kot sto odstotkov večje koncentracije kot v krvi. Velike koncentracije doseže v bronhialnem sekretu, pa tudi v koži. Vezava midekamicina na beljakovine je 47-odstotna, vezava presnovkov pa od 3 % do 29 %.

Biotransformacija in izločanje

Midekamicin se primarno presnavlja v jetrih v aktivne presnovke. Izloča se z žolcem in le približno 5 % s sečem.

Pri bolnikih z jetrno cirozo se značilno povečajo njegove vrednosti največje koncentracije v serumu, AUC in razpolovna doba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Študije akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost midekamicin acetata pri miših in podganah. Vrednosti LD₅₀ so bile višje od 5000 mg/kg telesne mase ne glede na način dajanja, vrsto, spol ali starost živali. Raziskave, opravljene s presnovki midekamicin acetata (Mb1, Mb2, Mb6, Mb12), so potrdile nizko toksičnost: vrednosti LD₅₀ so bile višje od 4000 mg/kg telesne mase pri miših in višje od 5000 mg/kg telesne mase pri podganah.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Podaljšano dajanje (5 tednov) midekamicin acetata pri podganah (odmerki do 1000 mg/kg telesne mase) in kuncih (odmerki do 400 mg/kg telesne mase) ni povzročilo specifičnih toksičnih učinkov. Tudi presnovki midekamicin acetata niso povzročili toksičnih učinkov. Najvišji odmerek midekamicin acetata, ki ne povzroča toksičnih učinkov (določen je bil po 13-tedenskem dajanju), je 400 mg/kg telesne mase za pse (1200 mg/kg za samce in 400 mg/kg za samice); za podgane pa (po 26-tedenskem dajanju) 250 mg/kg telesne mase.

Genotoksičnost

Midekamicin nima mutagenega učinka.

Kancerogenost

V literaturi tudi ni podatkov o kancerogenem delovanju midekamicina. Študije karcinogenosti, opravljene z drugimi makrolidnimi antibiotiki, kot je npr. eritromicin, niso pokazale karcinogenega učinka po dolgotrajnem dajanju podganam. Obsežni podatki iz kliničnih študij, klinične izkušnje ter spremljanje stranskih učinkov (farmakovigilanca) potrjujejo varnost midekamicina glede karcinogenega delovanja.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah in kuncih niso ugotovili teratogenega delovanja midekamicina.

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno preseгла največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
polakrilin kalij
magnezijev stearat
smukec

1.3.1	Midecamycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Filmska obloga:

kopolimer metakrilne kisline
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 16 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 8 filmsko obloženih tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00957/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 1. 12. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 8. 2018