

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Midecamycin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

1. IME ZDRAVILA

Macropen 35 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 35 mg miokamicina (midekamicinacetata).

5 ml peroralne suspenzije (ena merilna žlička) vsebuje 175 mg miokamicina (midekamicinacetata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

| | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| metilparahidroksibenzoat (E218) | 0,88 mg/5 ml peroralne suspenzije |
| propilparahidroksibenzoat (E216) | 0,18 mg/5 ml peroralne suspenzije |
| sončno rumeno FCF (E110) | 1,31 mg/5 ml peroralne suspenzije |
| saharoza | 0,61 mg/5 ml peroralne suspenzije |
| natrij | 4,83 mg/5 ml peroralne suspenzije |

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno suspenzijo

Zrnca so oranžen, granuliran prašek, rahlega vonja po bananah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Macropen se uporablja za zdravljenje:

- okužb zgornjih dihal (npr. faringitis, tonzilitis, akutni otitis media, akutni sinuzitis);
- okužbe spodnjih dihal (npr. akutni bakterijski bronhitis, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, pljučnica);
- okužbe sečil in rodil, ki jih povzročajo mikoplazme, legionele, klamidije in *Ureaplasma urealyticum*;
- okužb kože in podkožja ter vse druge okužbe, ki jih povzročajo za miocamicin in penicilin občutljive bakterije pri bolnikih, preobčutljivih za penicilin;
- enteritis, ki ga povzročajo bakterije iz rodu *Campylobacter*;
- zdravljenje in preprečevanje davice in oslovskega kašlja.

Za pravilno uporabo antibakterijskih zdravil je treba upoštevati veljavne smernice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Otrokom, lažjim od 30 kg, dajemo peroralno suspenzijo v odmerku 20 mg/kg telesne mase do 40 mg/kg telesne mase na dan, razdeljeno v tri odmerke, ali 50 mg/kg telesne mase na dan v dveh, pri hudih okužbah pa v treh odmerkih.

Orientacijska preglednica za odmerjanje otrokom (dnevni odmerek 50 mg/kg telesne mase).

| | | |
|-----------------|--|-------------|
| PI Text036817_1 | 20.06.2022 - Updated: JAZMP-IB/021-10.8.2022 | Page 1 of 8 |
|-----------------|--|-------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Midecamycin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| otroci | peroralna suspenzija 35 mg/ml |
|-----------------------|-------------------------------|
| 30 kg (~ 10 let) | 2 x 22,5 ml (787,5 mg) |
| 20 kg (~ 6 let) | 2 x 15 ml (525 mg) |
| 15 kg (~ 4 leta) | 2 x 10 ml (350 mg) |
| 10 kg (~ 1 do 2 leti) | 2 x 7,5 ml (262,5 mg) |
| 5 kg (~ 2 meseca) | 2 x 3,75 ml (131,25 mg) |

Trajanje zdravljenja

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

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Pri blagi do zmerni jetrni okvari odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba zdravila Macropen pri bolnikih z hudo okvaro jeter je kontraindicirana.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni potrebno prilagajati.

Način uporabe

Bolniki naj jemljejo zdravilo pred jedjo.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

Pri izbiri protimikrobnega zdravila je vedno treba upoštevati podatke o lokalni občutljivosti mikroorganizmov in uradna lokalna priporočila glede zdravljenja.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ter druge makrolidne antibiotike.

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.

Zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije in ima neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

Zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 5 ml peroralne suspenzije, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

30 ml peroralne suspenzije (največji dnevni odmerek za otroka s telesno maso 20 kg) vsebuje 29 mg natrija, kar je enako 1,45 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

45 ml peroralne suspenzije (največji dnevni odmerek za otroka s telesno maso 30 kg) vsebuje 43,5 mg natrija, kar je enako 2,18 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Midecamycin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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. Miokamicin se v nasprotju z eritromicinom ne veže na oksidaze mikrosomov jetrnih celic, ne tvori stabilnih kompleksov s citokromom P450 in zato ne vplivata na farmakokinetiko teofilina.

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

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

Svetujemo previdnost pri sočasnem dajanju z varfarinom, ker miokamicin 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 s 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-Slovenia |

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: J01FA11.

Mehanizem delovanja

Miokamicin 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 miokamicin 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 miokamicin 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 miokamicin 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 miokamicin, 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 miokamicina na imunske funkcije. Tako so ugotovili značilno povečano kemotakso v primerjavi z eritromicinom. Miokamicin morda spodbuja delovanje naravnih celic ubijalk *in vivo*. Vse te preiskave kažejo, da miokamicin učinkuje na imunski sistem, kar je lahko pomembno za antibiotski učinek miokamicina *in vivo*.

Mehanizem odpornosti

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Midecamycin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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.

Spekter protibakterijske učinkovitosti

Za določitev občutljivosti mikroorganizmov na miokacin so uporabljene mejne vrednosti eritromicina. Mejne vrednosti ločujejo občutljive seve od sevov z vmesno občutljivostjo in nato od odpornih sevov:

EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

| Mikroorganizmi | Občutljiva | Odporna |
|---|----------------------------|------------------------|
| <i>Staphylococcus spp.</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 2 \text{ mg/l}$ |
| <i>Streptococcus</i> (skupine A, B, C in 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> | $S \leq 0,25 \text{ mg/l}$ | $R > 0,5 \text{ mg/l}$ |

Razširjenost pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Predvsem pri zdravljenju hudih okužb je pomembno poznati lokalne podatke o odpornosti. Nasvet izvedenca je nujno potreben, kjer je lokalna razširjenost odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb dvomljiva.

Specifične vrste bakterij razvrščene glede na občutljivost za miokamicin.

| |
|---|
| SPLOŠNO OBČUTLJIVE VRSTE |
| <u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| <u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Bordetella pertussis</i> * <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Legionella pneumophila</i> * |
| <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides spp</i> <i>Listeria monocytogenes</i> * |
| <u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> * |
| VRSTE, PRI KATERIH JE PRIDOBljena ODPORNOST LAHKO DVOMLJIVA |
| <u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljivi na meticilin) <i>Staphylococcus aureus</i> (na meticilin odporni)+ <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> \$ |
| <u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Treponema pallidum</i> \$ |
| ODPORNi MIKROORGANIZMI |
| <u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> |
| PI Text036817_1 |
| 20.06.2022 - Updated: JAZMP-IB/021-10.8.2022 |
| Page 5 of 8 |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Midecamycin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Klebsiella spp.
Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa

Drugi mikroorganizmi

Mycoplasma hominis

* klinično učinkovitost so dokazali pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije
+ stopnja odpornosti $\geq 50\%$ v eni ali več državah Evropske unije
(\$) naravna vmesna občutljivost v odsotnosti pridobljene odpornosti

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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Miokamicin se hitro ter sorazmerno dobro absorbira in doseže največje koncentracije v serumu po 1 do 2 urah, in sicer 1,31 $\mu\text{g/ml}$ do 3,3 $\mu\text{g/ml}$. Hrana nekoliko zmanjša največje koncentracije, posebno pri otrocih (starih od 4 do 16 let), zato je miokamicin priporočljivo jemati pred jedjo.

Porazdelitev

Miokamicin 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. Volumen porazdelitve miokamicina je velik: pri zdravih prostovoljcih od 228 do 329 l.

Vezavamiokamicina na beljakovine je 47-odstotna, vezava presnovkov pa znaša od 3 % do 29 %. Miokamicin se izloča tudi z materinim mlekom. Po odmerku 1200 mg/dan so v materinem mleku izmerili od 0,4 $\mu\text{g/ml}$ do 1,7 $\mu\text{g/ml}$ miokamicina.

Biotransformacija in izločanje

Miokamicin se primarno presnavlja v jetrih v aktivne presnovke. Izloča se z žolčem 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 nizko toksičnost miokamicina pri miših in podganah. Vrednosti LD_{50} so bile višje od 5000 mg/kg telesne mase ne glede na način dajanja, vrsto, spol ali starost živali. Raziskave, opravljene s presnovki miokamicina (Mb1, Mb2, Mb6 in Mb12), so potrdile nizko toksičnost: vrednosti LD_{50} 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) miokamicina 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 miokamicina niso povzročili toksičnih učinkov.

Najvišji odmerek miokamicina, 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

Miokamicin nima mutagenega učinka.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Midecamycin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Kancerogenost

V literaturi tudi ni podatkov o karcinogenem delovanju miokamicina. 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 miokamicina glede karcinogenega delovanja.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah in kuncih ni bilo ugotovljeno teratogeno delovanje miokamicina.

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

metilparahidroksibenzoat (E218)
 propilparahidroksibenzoat (E216)
 manitol (E421)
 sončno rumeno FCF (E110)
 citronska kislina (E330)
 natrijev saharinat (E954)
 hipromeloza (E464)
 natrijev hidrogenfosfat (E339)
 aroma banane (vsebuje saharozo)
 silikonska emulzija

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Pripravljena peroralna suspenzija je uporabna 14 dni, če jo hranite v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica (rjavo steklo hidrolitske odpornosti tip III), aluminjska zaporka (s polietilenski vložkom), plastična merilna žlička (volumen 5 ml): zrnca za pripravo 115 ml peroralne suspenzije, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Midecamycin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Ni posebnih zahtev.

Priprava peroralne suspenzije

Zrnцем v steklenici dodajte 100 ml prečiščene vode in pripravljeno peroralno suspenzijo dobro pretresite.

Pred vsako uporabo steklenico dobro pretresite.

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/92/00957/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 7. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 8. 2022