

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Макропен®
(Macropen®)

Склад:

діюча речовина: мідекаміцину ацетат (міокаміцин);
5 мл суспензії для перорального застосування (1 мірна ложка) містить мідекаміцину ацетату (міокаміцину) – 175 мг;
допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), кислота лимонна, динатрію фосфат безводний, ароматизатор банановий порошок (декстроза, сахароза, мальтодекстрин, гуміарабік, ароматизатор банановий), барвник жовтий захід FCF (Е 110), гіпромелоза, силіконова емульсія, сахарин натрію, маніт (Е 421).

Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: дрібний гранульований порошок оранжевого кольору, практично без видимих домішок.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Міокаміцин. Код АТХ. J01F A11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Мідекаміцин пригнічує синтез РНК-залежних білків у стадії пролонгації протеїнового ланцюга. Це відбувається шляхом зворотного зв'язування з субдиницею 50 S та пригнічення реакцій транспептидації та/чи транслокації. Через відмінність структури рибосом зв'язування з рибосомами еукаріотичних клітин не відбувається, тому токсичність макролідів для клітин людини є низькою.

Як і решта макролідних антибіотиків, мідекаміцин головним чином проявляє бактеріостатичну дію. Однак також може проявляти бактерицидну дію залежно від типу бактерії, концентрації препарату у місці дії, розміру інокуляту та репродуктивної стадії мікроорганізму. Активність *in vitro* знижується у кислотному середовищі. Якщо значення рН у середовищі культур *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pyogenes* збільшується від 7,2 до 8,0, мінімальна інгібуюча здатність мідекаміцину знижується вдвічі. Якщо рН знижується, ситуація змінюється на протилежну.

Високі внутрішньоклітинні концентрації макролідних речовин досягаються у результаті їхньої високої жиророзчинності. Це особливо важливо при лікуванні інфекцій, спричинених внутрішньоклітинним циклом розвитку у таких видів, як хламідія, легіонела і лістерія. Було доведено, що мідекаміцин накопичується в альвеолярних макрофагах людини. Також мідекаміцин накопичується у нейтрофілах. Оскільки співвідношення між зовнішньоклітинними і внутрішньоклітинними концентраціями становить від 1 до 10 для еритроміцину, це значення вище 10 для макролідів нового покоління, включаючи мідекаміцин. Накопичення нейтрофілів у місці інфекції може додатково збільшити концентрацію макролідів в інфікованих тканинах. Дослідження *in vitro* виявили, що мідекаміцин також впливає на імунні функції. Тому було

Узгоджено з матеріалами
ресстраційного доषе

Handwritten signature

встановлено посилення хемотаксису порівняно з еритроміцином. *In vivo* мідекамідин має здатність стимулювати активність природних клітин-кілерів. Ці дослідження вказують: мідекамідин впливає на імунну систему, що є важливим для антибіотичного ефекту мідекамідину *in vivo*.

Антибактеріальна ефективність

Мідекамідин – макролідний антибіотик широкого спектра дії, чия активність подібна до еритроміцину. Він активний проти грамозитивних бактерій (стафілококів, стрептококів, пневмококів *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* і *Listeria monocytogenes*), деяких грамнегативних бактерій (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.*, *Moraxella catarrhalis* і *Neisseria spp.*), анаеробних бактерій (*Clostridium spp.* і *Bacteroides spp.*) та інших бактерій, таких як мікоплазми, уреоплазми, хламідії та легіонели.

Критерії для мідекамідину в оцінці мінімальної інгібуючої здатності є аналогічними до інших макролідних речовин, згідно зі стандартами NCCLS (Національний комітет з клінічних лабораторних стандартів США). Бактерії визначаються як чутливі при значенні MIC90 ≤ 2 мкг/мл і резистентні при значенні MIC90 ≥ 8 мкг/мл.

Метаболіти мідекамідину проявляють аналогічну антибактеріальну дію, але менш виражену. Результати кількох досліджень на тваринах демонструють, що ефективність мідекамідину і міокамідину є вищою *in vivo* ніж *in vitro*. Це частково спричинене високою концентрацією активних метаболітів у тканинах.

Резистентність до макролідних речовин розвивається через знижену проникність зовнішньоклітинної мембрани бактерії (ентеробактерії), інактивацію діючої речовини (*S. aureus*, *E. coli*) і змінене місце дії, що є найбільш важливим.

За останніми даними EARSS (Європейської системи контролю над резистентністю до протимікробних препаратів), 18 % інвазивних штамів *Streptococcus pneumoniae* резистентні до макролідів, 35 % з них є також резистентними до пеніциліну. Показники резистентності є вищими у країнах Середземномор'я і дещо нижчі у напрямку півночі.

Фармакокінетика

Абсорбція

Мідекамідин та міокамідин швидко та відносно добре всмоктуються та досягають максимальних концентрацій в сироватці крові 0,5–2,5 мкг/мл та 1,31–3,3 мкг/мл відповідно за 1–2 години. Прийом їжі дещо знижує максимальні концентрації, особливо у дітей (віком від 4 до 16 років). Тому мідекамідин рекомендується приймати перед їдою.

Розподіл

Мідекамідин добре проникає у тканини, де він досягає концентрацій вищих, ніж у крові, на 100 %. Він досягає високих концентрацій у секреті бронхів, а також у шкірі. Об'єм розподілу міокамідину є високим і становить 228–329 л у здорових пацієнтів.

47 % мідекамідину та 3–29 % метаболітів зв'язуються з білками крові. Мідекамідину ацетат проникає у грудне молоко. Після прийому дози 1200 мг/добу у грудному молоці було виявлено 0,4–1,7 мкг/мл мідекамідину ацетату.

Метаболізм і виведення

Мідекамідин головним чином метаболізується в активні метаболіти у печінці. Переважно виводиться з жовчю і тільки приблизно 5 % – із сечею.

Значне збільшення пікових концентрацій у сироватці крові, AUC (площі під кривою) та періоду напіввиведення можуть спостерігатись у пацієнтів із цирозом печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції респіраторного і сечостатевого тракту, спричинені мікоплазмами, легіонелами, хламідіями та *Ureaplasma urealyticum*; інфекції респіраторного тракту, шкіри і м'яких тканин та інші інфекції, спричинені чутливими до мідекамідину ацетату (міокамідину) і пеніциліну бактеріями у пацієнтів з гіперчутливістю до пеніциліну; ентерити, спричинені бактеріями *Campylobacter*; лікування і профілактика дифтерії та кашлюку.

Противоказання.

Підвищена чутливість до мідекамідину ацетату (міокамідину) або до будь-яких з допоміжних речовин лікарського засобу, тяжкі порушення функцій печінки з матеріалами реєстраційного досьє

реєстраційного досьє

узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

реєстраційного досьє

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Відомо, що макроліди взаємодіють з іншими лікарськими засобами. Макролідні антибіотики впливають на печінковий метаболізм, де вони можуть блокувати активність ферментів цитохромного комплексу P450. На відміну від еритроміцину, мідекамідин та мідекамідину ацетат (міокамідин) не зв'язуються з мікосомальними оксидазами кліток печінки та не утворюють стабільних комплексів з цитохромом P450, внаслідок чого вони не впливають на фармакокінетику теофіліну.

Мідекамідину ацетат (міокамідин) може викликати збільшення рівня циклоспоринолу у сироватці крові (рівні вдвічі більші) та подовження періоду напіввиведення і збільшення AUC (площі під кривою) карбамазепіну. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам, які паралельно приймають карбамазепін чи циклоспорин, і по можливості перевіряти рівні останніх у сироватці крові.

Паралельне застосування мідекамідину ацетату (міокамідину) та алкалоїдів ріжків може пригнічувати їхній метаболізм у печінці та підвищити їхню концентрацію у плазмі крові.

Слід бути обережним під час одночасного застосування мідекамідину ацетату (міокамідину) з варфарином, оскільки виведення останнього може зменшитися, що підвищує ризик виникнення кровотечі.

Особливості застосування.

Під час тривалого лікування слід контролювати активність печінкових ферментів, особливо у пацієнтів з порушенням функції печінки в анамнезі.

Як і у випадку з іншими протимікробними препаратами, тривалий прийом препарату може призвести до суперінфекції. Виражена діарея може бути проявом псевдомембранозного коліту.

Особливі застереження щодо деяких компонентів препарату

Гранули для оральної суспензії містять сахарозу. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції або дефіцитом сахарази-ізомальтази прийом препарату не рекомендовано.

Гранули для оральної суспензії містять метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які можуть спричинити алергічні реакції (імовірно, сповільненого типу).

Гранули для оральної суспензії містять барвник жовтий захід, який може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічні дані щодо застосування препарату вагітним жінкам на сьогодні відсутні.

Доклінічні дослідження на тваринах не виявили небажаних ефектів відносно вагітності та розвитку плода. Незважаючи на ці дані, неможливо повністю виключити ризики для матері і плода, тому вагітним жінкам слід застосовувати засіб з обережністю.

Оскільки препарат проникає у грудне молоко, на період лікування годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами відсутні.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати перед прийомом їжі.

Приготування оральної суспензії

Додати 100 мл очищеної або кип'яченої води до гранул у флаконі та енергійно струсити розведену оральну суспензію. Перед кожним прийомом флакон слід ретельно струшувати.

Дітям з масою тіла менше 30 кг застосовувати 20–40 мг/кг маси тіла на добу суспензії для перорального застосування, розподіливши на три прийоми, 50 мг/кг маси тіла на добу, розподіливши на два, а при тяжких інфекціях – на три прийоми.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами реєстраційного дос'є

Схема дозування для дітей (щоденна доза 50 мг/кг маси тіла).

Діти	Суспензія для перорального застосування, 175 мг/ 5 мл
30 кг (~ 10 років)	2 × 22,5 мл (787,5 мг)
20 кг (~ 6 років)	2 × 15 мл (525 мг)
15 кг (~ 4 років)	2 × 10 мл (350 мг)
10 кг (~ 1–2 роки)	2 × 7,5 мл (262,5 мг)
5 кг (~ 2 місяців)	2 × 3,75 мл (131,25 мг)

Лікування зазвичай триває від 7 до 14 днів. Лікування хламідійної інфекції слід продовжувати протягом 14 днів.

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 2 місяців з масою тіла більше 5 кг.

Передозування.

Інформація про передозування відсутня.

При прийомі доз, які перевищують терапевтичні, може спостерігатися нудота та блювання.

Побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: еозинофілія.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, зниження апетиту, блювання, діарея, стоматит, біль у животі, псевдомембранозний коліт.

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипи, кропив'янка та свербіж, ангіоневротичний набряк.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищення трансаміназ та жовтяниця.

При виникненні тяжких побічних ефектів лікування слід припинити.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Готову оральну суспензію слід використовувати протягом 7 днів за умови зберігання при температурі не вище 25 °С і протягом 14 днів за умови зберігання у холодильнику. Після закінчення вищезазначеного періоду рештки необхідно утилізувати.

Упаковка.

1 флакон з гранулами разом з мірною ложкою у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доось

Генеральний директор КРКА

20.06.15