

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.06.2020 № 1336

Реєстраційне посвідчення
№ UA/1963/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Макропен®
(Macropen®)

Склад:

діюча речовина: мідекаміцин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 400 мг мідекаміцину;

допоміжні речовини: калію полакрилін, тальк, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, акрилатний сополімер, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, злегка двоопуклі таблетки білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями та насічкою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Мідекаміцин. Код АТХ J01F A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антибактеріальна дія.

Мідекаміцин – макролідний антибіотик широкого спектра дії, за дією подібний до еритроміцину. Активний проти грампозитивних бактерій (стафілококів, стрептококів, пневмококів, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* та *Listeria monocytogenes*), деяких грамнегативних бактерій (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter* spp., *Moraxella catarrhalis* та *Neisseria* spp.), анаеробних бактерій (*Clostridium* spp. та *Bacteroides* spp.) та інших бактерій, таких як мікоплазми, уреоплазми, хламідії та легіонели.

Чутливість мікроорганізмів *in vitro* до мідекаміцину ацетату (MDM-acetate) та мідекаміцину (MDM)

Значення MIC₉₀ (мінімальна пригнічувальна концентрація) (мкг/мл)

Bacterium	MDM-acetate	MDM
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,10
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,67	0,20
<i>Streptococcus viridans</i>	0,28	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,5	1,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	1,5
<i>Bordetella pertussis</i>	0,25	0,20
<i>Legionella pneumophila</i>	0,1	0,12-1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	-
<i>Helicobacter pylori</i>	0,5	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,12	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	5,5	3,13
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,024	0,0078
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,34	1,56

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

<i>Mycoplasma hominis</i>	2,3	-
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,08	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,06	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,5	-

Критерії для мідекаміцину стосовно тлумачення MIC такі ж, як для інших макролідів, відповідно до NCCLS (Національний комітет з клінічних лабораторних стандартів). Бактерії визначаються як чутливі, якщо їхня MIC₉₀ ≤ 2 мкг/мл, та стійкі, якщо їхня MIC₉₀ ≥ 8 мкг/мл.

Антимікробна ефективність метаболітів.

Метаболіти мідекаміцину чинять аналогічну антибактеріальну дію, але менш виражену. Дослідження на тваринах показали, що мідекаміцин та мідекаміцину ацетат є більш ефективними *in vivo*, ніж *in vitro*, частково через високу концентрацію метаболітів у тканинах.

Механізм дії.

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

Головним чином мідекаміцин чинить бактеріостатичну дію. Однак також може проявляти бактерицидну дію залежно від типу бактерії, концентрації препарату у місці дії, розміру інкуляції та репродуктивної стадії мікроорганізму. Активність *in vitro* знижується в кислотному середовищі. Якщо значення рН у середовищі культур *Staphylococcus aureus* чи *Streptococcus pyogenes* збільшується до 7,2–8, мінімальна інгібуюча здатність мідекаміцину знижується вдвічі. Якщо рН знижується, активність мідекаміцину підвищується.

Мідекаміцин кумулюється в альвеолярних макрофагах людини. Також макроліди кумулюються в нейтрофілах. Дослідження *in vitro* виявили, що мідекаміцин також впливає на імунні функції. Встановлено посилення хемотаксису порівняно з еритроміцином. *In vivo* мідекаміцин стимулює активність природних клітин-кілерів. Ці дослідження демонструють вплив мідекаміцину на імунну систему, що є важливим для протибіотичного ефекту мідекаміцину *in vivo*.

Резистентність.

Стійкість до макролідів розвивається у зв'язку зі зменшенням проникності зовнішньої мембрани клітини бактерії (ентеробактерії), інактивації препарату (*S. aureus*, *E. coli*) і, що найголовніше, зміни місця дії.

Частота виникнення бактеріальної резистентності до макролідів сильно варіює. Резистентність метициліночутливих *S. aureus* коливається від 1 % до 50 %, тоді як більшість резистентних до метициліну штамів *S. aureus* також стійкі до макролідів. Резистентність пневмококів в основному нижче 5 %, але в деяких частинах світу становить більше 50 % (Японія). Резистентність бактерії *Streptococcus pyogenes* до макролідів коливається від 1 % до 40 % в Європі. Дуже рідко розвивається стійкість мікоплазм, легіонел і *C. diphtheriae*.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Мідекаміцин та мідекаміцину ацетат 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. Оскільки прийом їжі дещо знижує максимальні концентрації, особливо у дітей віком від 4 до 16 років, мідекаміцин рекомендується приймати перед прийомом їжі.

Розподіл.

Мідекаміцин 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 міокаміцину (мідекаміцину ацетату) становить 228–329 л.

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

Метаболізм та виведення.

Мідекаміцин головним чином метаболізується у печінці. Переважно виводиться з жовчю і тільки приблизно 5 % – із сечею.

Значне збільшення пікових концентрацій у сироватці крові, AUC та періоду напіввиведення можливі у пацієнтів із цирозом печінки.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 мідекаміцину і пеніциліну бактеріями, у пацієнтів з гіперчутливістю до пеніциліну; ентерити, спричинені бактеріями *Campylobacter* spp.; лікування і профілактика дифтерії та кашлюку.

Противоказання.

Підвищена чутливість до мідекаміцину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, тяжкі порушення функції печінки.

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, мідекаміцин та мідекаміцину ацетат не зв'язуються з мікосомальними оксидазами клітин печінки та не утворюють стабільних комплексів з цитохромом P450, внаслідок чого вони не впливають на фармакокінетику теофіліну. Мідекаміцин може спричинити збільшення рівня циклоспорину 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, та, якщо можливо, перевіряти рівні останніх у сироватці крові. Одночасне застосування мідекаміцину та алкалоїдів ріжків може пригнічувати їхній метаболізм у печінці та підвищити їхню концентрацію у плазмі крові. Слід бути обережними при одночасному застосуванні мідекаміцину 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 порушеннями функції печінки в анамнезі. Тривалий прийом препарату може призвести до суперінфекції. Виражена діарея може бути проявом псевдомембранозного коліту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не було повідомлень про шкідливий вплив мідекаміцину на плід. Застосування у період вагітності можливе тільки у крайніх випадках, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода. Оскільки препарат проникає у грудне молоко, годування груддю слід припинити на період лікування препаратом.

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

Відсутні дані щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати перед прийомом їжі.

Дорослі та діти з масою тіла понад 30 кг: по 1 таблетці 400 мг 3 рази на добу.

Максимальна добова доза для дорослих становить 1600 мг мідекаміцину.

Діти з масою тіла менше 30 кг: застосовувати суспензію для перорального застосування.

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

Діти.

Препарат у даній лікарській формі слід застосовувати дітям з масою тіла понад 30 кг.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Передозування.

Інформація про передозування відсутня. При прийомі доз, які перевищують терапевтичні, можливі нудота та блювання. Лікування симптоматичне.

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: висипання, кропив'янка та свербіж, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона.

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

Загальні порушення: реакції гіперчутливості, включаючи гіперемію; загальна слабкість; запаморочення.

При виникненні тяжких побічних реакцій 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.

Упаковка.

По 8 таблеток у блістері, по 2 блістери 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'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Іванко
48/09/2010