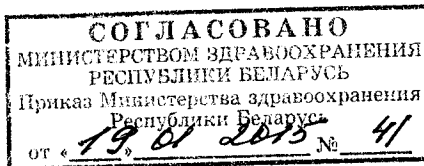




Листок-вкладыш (одновременно инструкция по медицинскому применению лекарственного средства)

**Макропен®** таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
*Мидекамицин*

**Торговое название**  
Макропен® (Macropen)



### **Общая характеристика**

*Международное непатентованное название*

Мидекамицин (Midecamycin).

*Описание*

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки со скошенными краями и насечкой на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

### **Состав**

Одна таблетка, покрыта пленочной оболочкой, содержит 400 мг мидекамицина.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, полиакрилин калия, магния стеарат, тальк, сополимер метакриловой кислоты, полиэтиленгликоль, титана диоксид.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### **Код классификации лекарственного средства**

Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды. Код АТХ [J01FA03].

### **Фармакологические свойства**

*Фармакодинамические свойства*

*Механизм действия*

Мидекамицин ингибирует РНК-зависимый синтез протеинов на стадии удлинения протеиновой цепи. Обратимо связывается с 50S подгруппой и блокирует реакцию транспептидации и/или транслокации. Из-за различной структуры рибосом связывание с рибосомами эукариотической клетки не происходит. Поэтому токсичность макролидов для человеческих клеток низкая.

Мидекамицин, как и другие макролидные антибиотики, оказывает в основном бактериостатическое действие. Однако он способен оказывать также бактерицидное действие, которое зависит от типа бактерии, концентрации активного вещества в месте действия, размера инокулята и репродуктивной стадии микроорганизма. Активность *in vitro* уменьшается в



кислой среде. Если значение рН в среде культивирования *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* повышается от 7,2 до 8,0, то МИС для мидекамина в 2 раза ниже; если рН снижается, то МИС увеличивается. При снижении значения рН наблюдается противоположная картина.

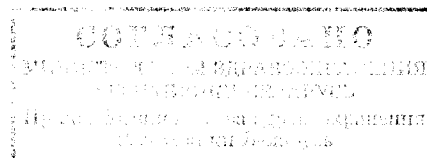
Высокие внутриклеточные концентрации макролидов достигаются в результате их хорошей липидной растворимости. Это особенно важно при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами с циклом внутриклеточного развития, такими как хламидии, легионеллы и листерии. Было доказано, что мидекамин накапливается в альвеолярных макрофагах человека. Макролиды накапливаются также в нейтрофилах. В то время как соотношение между внеклеточными и внутриклеточными концентрациями для эритромицина составляет от 1 до 10, для более новых макролидов, включая мидекамин, эта величина имеет значение свыше 10. Накопление нейтрофилов в очаге инфекции может дополнительно увеличивать концентрацию макролидов в инфицированных тканях. Исследования *in vitro* показали, что мидекамин влияет также на иммунные функции. Так, установлен увеличенный хемотаксис в сравнении с эритромицином. Мидекамин, вероятно, стимулирует активность *in vivo* естественных клеток-киллеров. Все эти исследования показывают, что мидекамин воздействует на иммунную систему, что может оказаться важным для *in vivo* антибиотического действия мидекамина.

Антибактериальная эффективность

Мидекамин - антибиотик широкого спектра действия группы макролидов, по активности аналогичен эритромицину. Препарат активен в отношении грамположительных бактерий (стафилококки, стрептококки, пневмококки, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* и *Listeria monocytogenes*), некоторых грамотрицательных бактерий (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter* spp., *Moraxella catarrhalis* и *Neisseria* spp.), анаэробов (*Clostridium* spp. и *Bacteroides* spp.) и других бактерий, например, микопlasма, уреопласма, хламидии и легионеллы.

In vitro чувствительность бактерий к мидекамину (МДМ)

Бактерия	Среднее значение МИС <sub>90</sub> (мкг/мл)	
	мидекамин	
<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>	-

Критерии для мидекамицина относительно интерпретации MIC те же, что и для других макролидов, согласно стандартам NCCLS (Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам). Бактерии определяются как чувствительные, если их MIC<sub>90</sub> ≤ 2 мкг/мл, как устойчивые, если их MIC<sub>90</sub> ≥ 8 мкг/мл.

Антибактериальная эффективность метаболитов

Метаболиты мидекамицина имеют аналогичный антибактериальный спектр, что и у мидекамицина, но их действие несколько слабее. Результаты некоторых исследований на животных продемонстрировали, что эффективность мидекамицина и миокамицина лучше in vivo, чем in vitro. Это частично обусловлено высокими концентрациями активных метаболитов в тканях.

Устойчивость

Устойчивость к макролидам развивается по следующим причинам: уменьшенная проницаемость внешней клеточной мембраны (энтеробактерии), инактивация лекарственного препарата (S. aureus, E. coli) и, что важнее всего, изменение места действия.

С географической точки зрения распространенность бактериальной устойчивости к макролидам очень изменчива. Устойчивость метициллин-чувствительных штаммов S. aureus колеблется в пределах от 1% до 50%, в то время как большинство метициллин-устойчивых штаммов S. aureus также устойчивы к макролидам. Устойчивость пневмококков в основном ниже 5%, но в некоторых частях мира она превышает 50% (Япония). Устойчивость бактерии Streptococcus pyogenes к макролидам колеблется в пределах от 1% до 40% в Европе. Устойчивость весьма редко развивается у микоплазмы, легионеллы и C. diphtheriae.

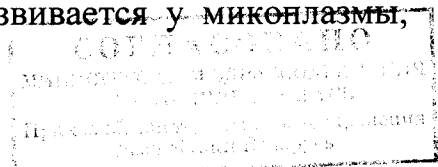
Фармакокинетические свойства

Всасывание

После приема внутрь мидекамицин быстро и достаточно полно абсорбируется. Максимальная концентрация в сыворотке составляет 0,5 мкг/мл - 2,5 мкг/мл и достигается через 1-2 ч после приема внутрь. Прием пищи незначительно уменьшает максимальные концентрации, особенно у детей в возрасте 4-16 лет. Поэтому рекомендуется принимать мидекамицин перед приемом пищи.

Распределение

Мидекамицин хорошо проникает в ткани, где достигает концентрации более чем на 100% выше, чем в крови. Высокие концентрации мидекамицина создаются в бронхиальном секрете, а также в коже.





Связывание мидекамицина с белками плазмы составляет 47%, метаболитов - 3-29%.

#### Метаболизм и выведение

Мидекамицин главным образом метаболизируется в печени с образованием трех основных активных метаболитов Mb9a, MB12 и MeB6.

Почечная экскреция 3 основных метаболитов очень низкая. Мидекамицин выводится с желчью и в меньшей степени (около 5%) с мочой. После введения одной дозы, период полувыведения составляет примерно 1 час до завершения антибактериальной активности; от 1,3 до 1,7 и 2,2 часов для каждого из трех метаболитов Mb9a, MB12 и MeB6. После повторного приема период полувыведения немного увеличивается – до 1,5 часов, в особенности для MeB6 (2,2ч), коэффициент накопления составляет примерно 2.

#### Пациенты с почечной недостаточностью

Клинические исследования не показали существенных изменений фармакокинетики.

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени наблюдается замедление выведения и увеличение концентрации метаболитов. У пациентов с циррозом печени возможно значительное увеличение максимальной концентрации препарата в сыворотке крови, AUC и периода полувыведения.

Таким пациентам назначение мидекамицина противопоказано.

#### Пожилые пациенты

По сравнению с молодыми взрослыми пациентами скорость выведения трех основных метаболитов у пожилых людей снижается, при этом период полувыведения и AUC увеличивается.

Этих данных недостаточно для обоснования изменений доз у пожилых людей

### **Показания для применения**

Лечение инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами:

- Инфекции верхних дыхательных путей: тонзиллит, фарингит, назофарингит, острый синусит
- Острый средний отит
- Инфекции нижних дыхательных путей: острый бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (легкой и средней степени тяжести)
- Инфекции кожи и подкожных тканей: пиодермия, абсцессы, фурункулез, рожа, флегмона, эритразмы
- Острые стоматологические инфекции
- Урогенитальные инфекции (негонококковые)
- Инфекции желчевыводящих путей
- В случае гиперчувствительности к пенициллину

Необходимо учитывать официальные местные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств

### Способ применения и дозировка

Препарат следует принимать во время еды или за 30 минут до еды.

Взрослые и дети с массой тела более 35 кг должны принимать одну таблетку 400 мг три раза в сутки. При более тяжелых инфекциях суточная доза может быть увеличена до 1600 мг (максимальная суточная доза), разделенных на два приема.

Как правило, длительность лечения составляет от 7 до 14 дней, но может быть увеличена. Курс лечения инфекций, вызванных хламидиями, составляет 14 дней.

Доза и продолжительность лечения зависят от типа и тяжести инфекции.

#### *Почечная недостаточность*

Исследования фармакокинетики показали, что для пациентов с поражением почек коррекции дозы не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функций гепатобилиарной системы*

При нарушениях легкой и средней степени тяжести доза препарата регулируется по необходимости индивидуально.

Использование мидекамицина противопоказано у пациентов с тяжелым поражением печени.

#### *Пожилые пациенты*

По сравнению со взрослыми молодыми пациентами у пожилых пациентов скорость выведения трех основных метаболитов меньше. Этих данных недостаточно для обоснования коррекции дозы у таких пациентов.

#### *Способ применения*

Таблетки следует проглатывать целиком, не дробить и не разжевывать, запивая водой или любой другой жидкостью.

В случае пропуска времени приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно раньше. Однако если подошло время следующего приема, то не следует удваивать дозу препарата, для того чтобы компенсировать пропущенный прием.

### Побочное действие

Нежелательные эффекты, которые могут возникать во время лечения Макропеном, классифицируются по частоте возникновения следующим образом:

- очень частые ( $\geq 1/10$ ),
- частые ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),
- нечастые ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ),
- редкие ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ),
- очень редкие ( $< 1/10000$ ),
- неизвестные (невозможно оценить на основании имеющихся данных).



Частота возникновения нежелательных эффектов по отдельным системам органов:

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

- очень редкие: эозинофилия.

*Нарушения со стороны нервной системы*

- очень частые: головная боль

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

- нечастые: метеоризм, боль в животе, тошнота, снижение аппетита, рвота, диарея и стоматит,

- очень редкие: псевдомембранозный колит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*

- очень редкие: сыпь, уртикария и зуд.

*Нарушения со стороны гепатобилиарной системы*

- очень редкие: повышение трансаминаз и желтуха, увеличение концентрации щелочной фосфатазы.

В случае появления перечисленных побочных реакций, а также реакции, не указанной в инструкции по применению, необходимо прекратить лечение и обратиться к врачу.

**При возникновении тяжелых нежелательных эффектов следует прекратить лечение.**

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам (мидекамицин) или любому из вспомогательных веществ.

Тяжелые нарушения функции печени и желчевыводящих путей.

Комбинация с сосудосуживающими препаратами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин).

Комбинация с цизапридом.

### **Передозировка**

Сообщения о случаях передозировки отсутствуют.

При одновременном приеме препарата в количестве, превышающем рекомендованное, возможно возникновение тошноты и рвоты. Лечение заключается в проведении симптоматической терапии.

### **Меры предосторожности**

При длительной терапии следует контролировать активность печеночных ферментов, особенно у пациентов с нарушениями функции печени и желчевыводящих путей. В случае декомпенсации функционального состояния печени применение мидекамицина не рекомендуется. Если необходимо, следует проводить клинический и биологический мониторинг функции печени и возможное уменьшение дозы.

При нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

Клинический опыт применения препарата при хронической почечной недостаточности очень ограничен. Поэтому в случае назначения мидекамицина, следует проводить клиническое и лабораторное наблюдение за функциональным состоянием печени.

Как и при применении любых других противомикробных препаратов, при длительной терапии Макропеном возможен избыточный рост устойчивых бактерий и грибов, что требует прерывания лечения и проведения необходимой терапии. Длительная диарея может указывать на развитие псевдомембранозного колита.

#### Беременность и лактация

Отчеты о вредном влиянии препарата на плод отсутствуют. Использование препарата во время беременности показано только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Кормящие матери должны прекратить грудное вскармливание во время лечения Макропеном, т.к. препарат экскретируется в грудное молоко.

#### Действие на способность к вождению и управлению механизмами

Данные о влиянии на способность к управлению транспортом отсутствуют. При управлении транспортными средствами или другими механизмами следует иметь в виду, что мидекамицин может вызвать рвоту и головную боль.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Известно о взаимодействии макролидов с другими препаратами. Макролидные антибиотики оказывают влияние на печеночный метаболизм путем ингибирования изоферментов системы цитохрома P450. В отличие от эритромицина, мидекамицин не связывается с микросомальными оксидазами печеночных клеток и не образует стабильного комплекса с цитохромом P450. Следовательно, препарат не влияет на фармакокинетику теофиллина.

#### Комбинации, которые противопоказаны

*Сосудосуживающие препараты спорыньи (дигидроэрготамин, эрготамин)*

Риск развития эрготизма с возможностью некроза конечностей (в связи с уменьшением выведения алкалоидов спорыньи печенью).

#### *Цизаприд*

Повышенный риск желудочковых аритмий, включая трепетания-мерцания желудочков (в связи с уменьшением метаболизма цизаприда в печени).

#### Комбинации, которые не рекомендуются:

#### *Карбамазепин*

В связи с повышением концентрации в плазме карбамазепина с признаками передозировки (снижение печеночного клиренса карбамазепина). Клиническое наблюдение с контролем плазменных концентраций карбамазепина желательно.

*Бромокриптин, каберголин:*



Увеличение плазменной концентрации бромокриптина или каберголина с возможным усилением противопаркинсонического действия или появления признаков передозировки.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности при использовании:

*Циклоспорин*

Увеличение концентрации в плазме циклоспорина (в два раза) и креатинина путем ингибирования печеночного метаболизма циклоспорина.

*Варфарин*

Риск кровотечения. Повышение антикоагулянтного эффекта варфарина в связи с ограничением его печеночного метаболизма.

*Конкретные проблемы дисбаланса МНО:*

Многие случаи повышенной активности пероральных антикоагулянтов были зарегистрированы у пациентов, получающих антибиотики. Факторы риска: воспалительные или инфекционные заболевания, возраст и тяжелое общее состояние пациента. В этих условиях трудно разграничить роль инфекционного заболевания и его лечения в возникновении дисбаланса МНО. Тем не менее, определенные классы антибиотиков больше вовлечены в этот процесс: к ним относятся фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины. Рекомендуются более частый контроль протромбинового времени и мониторинг МНО, коррекция дозы перорального антикоагулянта во время лечения с макролидом и 8 дней после его отмены.

*Не следует вводить одновременно с бета-лактамами антибиотиками, это может уменьшить эффективность лечения из-за антагонизма в механизме действия.*

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

**3 года.**

Не использовать позднее даты, указанной на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту врача.

**Упаковка**

16 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 400 мг – в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги по 8 таблеток, 2 блистера в картонной пачке с листком-вкладышем (одновременно инструкцией по медицинскому применению).



**Информация о производителе**

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста, 6, 8501 Ново место, Словения.

