

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЮНІДОКС СОЛЮТАБ®

(UNIDOX SOLUTAB®)

Склад:

діюча речовина: доксициклін;

1 таблетка містить доксициклін у формі доксицикліну моногідрату 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, сахарин, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, лактози моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі таблетки від світло-жовтого — сіро-жовтого до коричневого кольору з вкрапленнями, з видавленим надписом “173” на одному боці та рискою на іншому боці.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Тетрацикліни. Доксициклін. Код АТХ J01A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Доксициклін чинить бактеріостатичну дію; його антимікробний ефект реалізується шляхом пригнічення синтезу білків. Препарат є ефективним щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій та деяких інших мікроорганізмів.

Фармакокінетика.

Тетрацикліни легко всмоктуються та зв'язуються з білками плазми крові. Вони накопичуються печінкою в жовчі та виводяться в біологічно активній формі у високих концентраціях із сечею та фекаліями.

Доксициклін практично повністю абсорбується після перорального застосування. Дослідження показують, що абсорбція доксицикліну відрізняється від деяких інших тетрациклінів, та на неї не впливає одночасне вживання їжі (в тому числі молока).

Після прийому дози 200 мг максимальна концентрація доксицикліну в сироватці крові здорових дорослих добровольців становила у середньому 2,6 мкг/мл через 2 години і знижувалась до 1,45 мкг/мл через 24 години.

Доксициклін є високоліпофільною речовиною та має низьку спорідненість з кальцієм. Він є високо стабільним у плазмі крові. Доксициклін не метаболізується до епі-ангідро форми.

Клінічні характеристики.

Показання.

Юнідокс Солютаб® застосовувати для лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, та деякими іншими мікроорганізмами, а саме:

- Інфекції дихального тракту: пневмонія та інші захворювання нижніх дихальних шляхів, спричинені чутливими штамми *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae* та ін. Пневмонія, спричинена *Mycoplasma pneumoniae*. Лікування хронічних бронхітів, синуситів.

- Інфекції сечовивідного тракту: інфекції, спричинені чутливими штамми виду *Klebsiella*, *Enterobacter*, а також бактеріями *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* та ін.

- Хвороби, що передаються статевим шляхом: інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*, включаючи неускладнені уретральні та ендоцервікальні інфекції та інфекції прямої кишки. Негонококові уретрити, спричинені *Ureaplasma urealyticum* (*T-mycoplasma*). М'який шанкр, пахова гранульома, венерична гранульома. Юнідокс Солютаб® є альтернативним препаратом для лікування гонореї та сифілісу.

- Інфекції шкіри: акне при необхідності застосування антибіотикотерапії.

Оскільки діюча речовина лікарського засобу Юнідокс Солютаб® доксициклін належить до групи тетрациклінових антибіотиків, його можна застосовувати при інфекціях, спричинених мікроорганізмами, чутливими до тетрациклінів, а саме:

- Офтальмологічні інфекції: інфекції, спричинені чутливими бактеріями *gonococci*, *staphylococci* та *Haemophilus influenza*. Інфекція, що спричиняє трахому, не завжди елімінується, що підтверджується при проведенні імунофлуоресцентного аналізу. Для лікування паратрахоми Юнідокс Солютаб® можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими лікарськими засобами.

- Рикетсійні інфекції: плямиста гарячка скелястих гір, група висипних тифів, гарячка Ку, ендокардит, спричинений *Coxiella*, кліщова гарячка.

- Інші інфекції: орнітоз, бруцельоз (при застосуванні у комбінації зі стрептоміцином), холера, бубонна чума, епідемічний поворотний тиф; кліщова зворотна гарячка; туляремія; меліойдоз; тропічна малярія, резистентна до хлороквіну та гострий кишковий амебіаз (при застосуванні у комбінації з амебіцидом).

Юнідокс Солютаб® є альтернативним препаратом для лікування лептоспірозу, газової гангрені та правця.

Юнідокс Солютаб® показаний для профілактики таких станів: японська річкова гарячка, діарея мандрівника (спричинена ентеротоксичною *Escherichia coli*), лептоспіроз, малярія. Профілактику малярії слід проводити відповідно до діючої практики через можливість розвитку резистентності.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до доксицикліну та тетрациклінів або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

Поєднання тяжкого ступеня ниркової та/або печінкової недостатності. Тяжка печінкова дисфункція. Вагітність або період годування груддю. Дитячий вік до 12 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Абсорбція доксицикліну може бути знижена при одночасному застосуванні антацидів, що містять алюміній, кальцій, магній, або інших препаратів, що містять ці катіони, при пероральному застосуванні цинку, препаратів солей заліза чи вісмуту. Застосування доксицикліну разом з такими препаратами має бути максимально розділене в часі.

Активоване вугілля та іонно-обмінні смоли (холестирамін) можуть знижувати всмоктування доксицикліну. Тому ці лікарські засоби необхідно застосовувати за 2–3 години до прийому доксицикліну.

Квинаприл може зменшувати швидкість всмоктування доксицикліну через високий вміст магнію в таблетках квінаприлу.

Лікарські засоби, що підвищують рівень кислотності шлунка, можуть негативно впливати на всмоктування тетрациклінів, які краще розчиняються в кислому середовищі, ніж у лужному середовищі.

Бактеріостатичні препарати можуть впливати на бактерицидну дію пеніциліну, тому рекомендується уникати одночасного застосування доксицикліну з пеніциліном.

Були повідомлення про подовження протромбінового часу у пацієнтів, які приймали варфарин і доксициклін. Тетрацикліни знижують активність протромбіну плазми, тому може знадобитися зниження дози антикоагулянтів.

При одночасному застосуванні барбітуратів, карбамазепіну, дифенілгідантоїну, примідону, і

фенітоїну період напіввиведення доксицикліну може зменшуватися. Тому слід розглянути можливість збільшення добової дози лікарського засобу Юнідокс Солютаб®.

Алкоголь може зменшувати період напіввиведення доксицикліну.

Повідомлялося про декілька випадків вагітності та проривної кровотечі при одночасному застосуванні доксицикліну та пероральних контрацептивів.

Доксициклін може підвищувати плазмові концентрації циклоспорину. Одночасне застосування цих препаратів повинно супроводжуватися ретельним наглядом.

Доксициклін потенціює гіпоглікемічний ефект похідних сульфонілсечовини. Слід ретельно контролювати рівень цукру в крові при одночасному застосуванні цих лікарських препаратів і, якщо треба, зменшити дози похідних сульфонілсечовини.

Якщо доксициклін вводиться незадовго до, під час або після курсу ретиноїдів (наприклад, ацитретину, ізотретиноїну), існує ризик того, що потенціювання між лікарськими засобами спричинить оборотну внутрішньочерепну гіпертензію. Тому слід уникати одночасного використання цих лікарських засобів.

Одночасне застосування з метотрексаном може призводити до збільшення токсичності останнього.

При одночасному лікуванні із застосуванням дигоксину або похідних дигоксину існує небезпека підвищення концентрації дигоксину в плазмі крові, що може призвести до інтоксикації дигоксином (нудота, блювання, запаморочення, втомлюваність, порушення серцевого ритму).

Одночасне застосування теофіліну і доксицикліну збільшує ризик виникнення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.

Тетрациклін може пригнічувати розпад алколоїдів ріжків у печінці (можливі індивідуальні випадки ерготизму).

Повідомлялося про токсичну дію на нирки з летальним наслідком при одночасному застосуванні тетрациклінів та метоксифлурану (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід уникати одночасного застосування ізотретиноїну або інших системних ретиноїдів з доксицикліном. Кожний з цих лікарських засобів при застосуванні окремо у деяких випадках може спричиняти оборотне підвищення внутрішньочерепного тиску (*pseudotumor cerebri*) (див. розділ «Особливості застосування»).

Лабораторні показники.

Може визначатися хибне підвищення рівнів катехоламінів сечі внаслідок взаємодії з флуоресцентним тестом. Тетрацикліни перешкоджають реакціям з глюкозою у сечі.

Тести на глюкозу в сечі можуть виявлятися хибнопозитивними при використанні методу із застосуванням мідного купоросу (Бенедикта). Тести на цукор в сечі у разі використання реагентів з глюкозооксидазою можуть бути хибнонегативними.

Особливості застосування.

Може виникати перехресна резистентність та перехресна чутливість до інших антибіотиків тетрациклінового ряду.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки. Тетрацикліни можуть бути гепатотоксичними, особливо при прийомі високих доз або при одночасному прийомі з іншими гепатотоксичними лікарськими засобами або за умови вже існуючої печінкової та ниркової недостатності. Юнідокс Солютаб® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функцій печінки (див. розділ «Протипоказання»), а також тим, хто одночасно приймає потенційно гепатотоксичні ліки. Про порушенні показників функцій печінки, що виникало під час як перорального, так і парентерального застосування тетрациклінів, включаючи доксициклін, повідомлялося рідко.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок. У пацієнтів із нормальними функціями нирок екскреція доксицикліну нирками становить близько 40 % за 72 години. Цей показник може знижуватися до 1-5 % за 72 години у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну – нижче 10 мл/хв). Дослідження показали, що не існує значущої різниці у періоді напіввиведення доксицикліну з сироватки крові у пацієнтів із нормальною функцією нирок та при нирковій недостатності тяжкого ступеня. Гемодіаліз не впливає на період напіввиведення доксицикліну з сироватки крові.

Антианаболічна дія тетрациклінів може підвищувати рівень сечовини крові. Дослідження показали, що такий антианаболічний ефект не виникає при застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю. Проте може виникати погіршення азотемії в пацієнтів з порушенням функції нирок. Тетрацикліни слід застосовувати з обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю помірного та середнього ступеня тяжкості під наглядом лікаря.

Серйозні шкірні реакції. При застосуванні доксицикліну були зареєстровані такі серйозні шкірні реакції, як ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром (медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами) (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні серйозних шкірних реакцій застосування доксицикліну слід негайно припинити та призначити відповідну терапію.

Фоточутливість. Цей ефект проявляється у вигляді підвищеної реакції на сонячне опромінення та спостерігався у деяких пацієнтів, які приймали тетрацикліни, включаючи доксициклін. Пацієнтів, які мають перебувати на відкритому сонці або під дією ультрафіолетового випромінювання, слід проінформувати про можливість розвитку даної реакції та про те, що лікування слід припинити при перших проявах еритеми.

Повідомлялося про виникнення фотооніхолізу у пацієнтів, які приймали доксициклін (див. розділ «Побічні реакції»). Під час лікування доксицикліном слід уникати перебування на сонці та відвідування солярію.

Підвищений ріст мікроорганізмів. Лікування доксицикліном може призводити внаслідок селекції до надмірного мікробного росту на шкірі або слизових оболонках (генітального тракту, ротової порожнини та кишечника) нечутливих збудників (наприклад, *Candida*) (див. розділ «Побічні реакції»). Інфекції, що з'являються, потрібно лікувати.

Повідомлялося про виникнення псевдомембранозного коліту у пацієнтів, які застосовували антибактеріальні препарати, включаючи доксициклін. Ступінь тяжкості захворювання був від легкого до такого, що загрожує життю. Важливо розглядати можливість розвитку

псевдомембранозного коліту та стафілококового ентериту у пацієнтів із діареєю, що є наслідком антибактеріальної терапії. Залежно від діагнозу, ванкомицин та тейкопланін слід застосовувати для лікування псевдомембранозного коліту, а клоксацилін – для лікування стафілококового ентериту. В такій ситуації не слід застосовувати інгібітори перистальтики кишечника.

При застосуванні антибактеріальних препаратів, включаючи доксициклін, повідомлялося про розвиток діареї, асоційованої з *Clostridium difficile* (CDAD), зі ступенем тяжкості від легкого до коліту з летальним наслідком. Застосування антибактеріальних препаратів впливає на нормальну флору кишечника та призводить до підвищеного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини А та В, що, у свою чергу, сприяє розвитку CDAD.

Штами *C. difficile*, що продукують токсини, можуть підвищувати захворюваність та летальність, оскільки такі інфекції є резистентними до антибактеріальної терапії та можуть потребувати колектомії. Важливо розглядати можливість цього діагнозу у пацієнтів із діареєю, що є наслідком антибактеріальної терапії. Необхідний ретельний аналіз анамнезу, оскільки про розвиток CDAD повідомлялося після 2 місяців після завершення антибактеріальної терапії.

Езофагіт. Повідомлялося про розвиток езофагіту та виразок стравоходу при застосуванні тетрациклінів, включаючи доксициклін, у формі таблеток та капсул. Більшість пацієнтів із такими скаргами застосовували препарат одразу перед сном або з недостатньою кількістю рідини. Цей лікарський засіб слід приймати з великою кількістю рідини (води), щоб запобігти подразненню стравоходу та утворенню виразок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Таблетки слід ковтати в положенні сидячи або стоячи.

Про випинання тім'ячка у новонароджених і доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію у неповнолітніх та дорослих повідомлялося при застосуванні повних терапевтичних доз тетрациклінів. Ці стани швидко зникають при припиненні застосування лікарського засобу.

Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія. Повідомлялося про випинання тім'ячка у немовлят, які отримували лікування тетрациклінами. Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (*pseudotumor cerebri*) була асоційована із застосуванням тетрациклінів, включаючи доксициклін. Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, як правило, є тимчасовою, але при застосуванні тетрациклінів, включаючи доксициклін, повідомлялось про випадки необоротної втрати зору внаслідок доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії. Якщо під час лікування виникають порушення зору, необхідне невідкладне офтальмологічне обстеження. Оскільки внутрішньочерепний тиск може залишатися підвищеним протягом кількох тижнів після припинення прийому препарату, за пацієнтами необхідно спостерігати до стабілізації їхнього стану. Слід уникати одночасного застосування ізотретиноїну або інших системних ретиноїдів із доксицикліном, оскільки відомо, що ізотретиноїн також може спричинити доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій»).

Порфірія. Рідко повідомлялося про розвиток порфірії у пацієнтів, які застосовували тетрацикліни.

Венеричні захворювання. Під час лікування венеричних захворювань при підозрі на супутнє захворювання на сифіліс необхідно проводити відповідну діагностику, включаючи мікроскопічне дослідження в темному полі. У таких випадках серологічні дослідження слід проводити щомісяця протягом не менше 4 місяців.

Інфекції, спричинені β -гемолітичним стрептококом. При інфекціях, спричинених β -гемолітичними стрептококами групи А, лікування слід проводити щонайменше 10 днів.

Міастенія гравіс. Через можливість слабкої нервово-м'язової блокади препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс.

Системний червоний вовчак. Застосування тетрациклінів може призвести до загострення перебігу системного червоного вовчака.

Метоксифлуран. Застосовувати метоксифлуран разом із тетрациклінами слід з обережністю.

Реакція Яриша — Герксгеймера. У деяких пацієнтів із спірохетними інфекціями може виникнути реакція Яриша — Герксгеймера відразу після початку лікування доксицикліном. Пацієнтам слід пояснити, що ця реакція є наслідком лікування антибіотиками інфекцій, спричинених спірохетами.

Застосування тетрациклінів може впливати на коагуляцію крові (подовження протромбінового часу). Тому пацієнтам із порушеннями згортання крові слід застосовувати тетрацикліни з особливою обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При проведенні довготривалого лікування слід періодично здійснювати лабораторний контроль функціонування органів та систем, включаючи дослідження функціонування системи гемопоезу, функцію нирок і печінки. У випадку виявлення відхилень у показниках слід припинити лікування.

Повідомлялося, що тривале застосування тетрациклінів спричиняє зміну кольору щитовидної залози до коричнево-чорного, виявлену при мікроскопії. В жодному випадку не було зафіксовано порушень функції щитовидної залози.

Тривале застосування тетрациклінів може спричинити дефіцит вітаміну групи В через елімінацію бактерій, що виробляють вітамін В.

Під час лікування тетрациклінами спостерігалася підвищена екскреція аскорбінової та фолієвої кислот, але, зазвичай, це не має клінічного значення.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб протипоказаний для застосування у період вагітності. Ризики, пов'язані із застосуванням тетрациклінів у період вагітності, зумовлені, в основному, їх впливом на розвиток зубів, кісток та скелета (див. розділ «Діти» щодо застосування у період розвитку зубів).

У період вагітності існує підвищена небезпека виникнення уражень печінки під час прийому

тетрациклінів.

Годування груддю.

Тетрацикліни проникають у грудне молоко, тому застосування препарату протипоказане у період годування груддю (див. розділ «Діти» щодо застосування у період розвитку зубів).

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

Вплив доксицикліну на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не досліджувався. При виникненні таких небажаних реакцій, як артеріальна гіпотензія, запаморочення, дзвін у вухах, затуманення зору, скотома, диплопія або довготривала втрата зору, слід утримуватися від керування автотранспортом або від роботи з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Юнідокс Солютаб® призначений тільки для перорального застосування.

Додайте таблетку на склянку води і добре перемішайте до рівномірної суміші. Випийте суміш негайно. Препарат слід приймати у положенні сидячи або стоячи, задовго перед сном, для зниження ризику виникнення езофагіту чи виразки стравоходу. Суміш бажано приймати разом з їжею.

Риска не призначена для поділу таблетки на рівні дози, вона лише естетична.

Дорослі. Звичайна доза лікарського засобу Юнідокс Солютаб® для дорослих для лікування гострих інфекцій становить 200 мг у перший день лікування (за 1 прийом або по 100 мг кожні 12 годин) та 100 мг на добу у наступні дні. При лікуванні тяжких інфекцій слід застосовувати препарат у дозі 200 мг на добу протягом усього періоду лікування.

Перевищення рекомендованої дози може призвести до збільшення частоти розвитку побічних реакцій. Терапію слід продовжувати протягом 24–48 годин після зникнення симптомів захворювання та гарячки.

При стрептококових інфекційних захворюваннях застосування препарату слід продовжувати протягом 10 днів для попередження розвитку ревматичної гарячки або гломерулонефриту.

Діти. Для дітей віком від 12 років з масою тіла до 45 кг рекомендована доза становить 4,4 мг/кг маси тіла (у перший день лікування рекомендовану дозу застосовувати за 1 або 2 прийоми), в наступні дні доза становить 2,2 мг/кг маси тіла (за 1 або 2 прийоми); при більш тяжких інфекційних захворюваннях може бути призначено до 4,4 мг/кг маси тіла.

Дітям з масою тіла більше 45 кг призначати звичайну дозу для дорослих.

Застосування препарату для лікування окремих інфекцій.

- Акне: рекомендована доза становить 50 мг на добу разом з їжею (у тому числі з рідиною) протягом 6-12 тижнів.

- Хвороби, що передаються статевим шляхом: для лікування таких захворювань як неускладнені гонококові інфекції (виняток – аноректальні інфекції у чоловіків), неускладнені уретральні та ендocerвікальні інфекції, інфекції прямої кишки, спричинені *Chlamydia trachomatis*, негонококові уретрити, спричинені *Ureaplasma urealyticum* рекомендована доза становить 100 мг двічі на добу протягом 7 днів.

Для лікування гострого епідидимоорхіту, спричиненого *Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhea*, препарат слід застосовувати по 100 мг двічі на добу протягом 10 днів.

Для лікування первинного та вторинного сифілісу рекомендована доза препарату для пацієнтів без підтвердженої вагітності та з алергією на пеніциліни становить 200 мг перорально двічі на добу протягом 2 тижнів (як альтернатива терапії пеніцилінами).

- Епідемічний зворотний тиф, кліщовий зворотний тиф: рекомендована доза препарату становить 100-200 мг одноразово залежно від ступеня тяжкості захворювання.

- Тропічна малярія, резистентна до хлороквіну: рекомендована доза становить 200 мг на добу протягом щонайменше 7 днів у зв'язку з потенційним тяжким перебігом інфекційного захворювання.

Завжди, як додаткову терапію до лікарського засобу Юнідокс Солютаб®, слід застосовувати швидкодійний шизонтицид (наприклад хінін), доза якого є різною залежно від випадку, у зв'язку з потенційним тяжким перебігом інфекційного захворювання.

- Профілактика малярії: рекомендована доза препарату для дорослих становить 100 мг на добу. Для дітей віком від 12 років рекомендована доза препарату становить від 2 мг/кг на добу до загальної дози, що становить 100 мг на добу. Профілактику можна розпочати за

1-2 дні до подорожі в регіон з малярією. Профілактичне застосування препарату слід продовжувати кожен день під час перебування в регіоні з малярією та протягом 4 тижнів після того, як було залишено регіон з малярією. Також слід враховувати чинні стандарти щодо лікування малярії.

- Профілактика японської річкової гарячки: рекомендована доза препарату становить 200 мг одноразово.

- Профілактика діареї мандрівника у дорослих: рекомендована доза препарату становить 200 мг у перший день подорожі (застосовувати у вигляді єдиної дози 200 мг або по 100 мг кожні 12 годин) та по 100 мг на добу протягом наступних днів подорожі. Інформація щодо застосування препарату довше ніж 21 день з метою профілактики відсутня.

- Профілактика лептоспірозу: рекомендована доза препарату становить 200 мг 1 раз на тиждень протягом усього часу перебування в регіоні з лептоспірозом та 200 мг наприкінці подорожі. Інформація щодо застосування препарату довше ніж 21 день з метою профілактики відсутня.

- Застосування препарату пацієнтами літнього віку: препарат можна застосовувати у звичайних дозах без спеціальних застережень. Немає необхідності в корекції дози при

порушенні функцій нирок. Юнідокс Солютаб® може бути препаратом вибору для пацієнтів літнього віку, оскільки його застосування менш пов'язане з розвитком подразнення та виразками стравоходу.

- Застосування препарату пацієнтами з порушеннями функцій печінки – див. розділ «Особливості застосування».

- Застосування препарату пацієнтам з порушеннями функцій нирок – дослідження показали, що застосування препарату в рекомендованих дозах не призводить до акумуляції антибіотика у такої категорії пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Лікарський засіб Юнідокс Солютаб® протипоказаний для застосування дітям віком до 12 років. Як і інші тетрацикліни, Юнідокс Солютаб® формує стабільні кальцієві комплекси у будь-якій кісткоутворювальній тканині. Зниження рівня росту малої гомілкової кістки спостерігалось у недоношених дітей, які отримували тетрацикліни перорально у дозі 25 мг/кг кожні 6 годин. Ця побічна реакція є оборотною при відміні препарату. Застосування тетрациклінів у період розвитку зубів (остання половина вагітності; немовлята та діти у віці до 12 років) може спричинити постійну зміну кольору зубів (жовтий-коричневий-сірий). Така побічна реакція зустрічається частіше під час тривалого застосування, але також може спостерігатися під час повторних коротких курсів лікування. Також були повідомлення про гіпоплазію емалі.

Передозування.

Гостре передозування антибіотиків зустрічається рідко. У разі передозування потрібно припинити застосування лікарського засобу. Симптоми інтоксикації можуть включати пошкодження печінки, що супроводжується такими симптомами, як блювання, напади гарячки, жовтяниця, гематоми, мелена, азотемія, підвищення рівня трансаміназ, збільшення протромбінового часу, розвиток панкреатиту.

Лікування інтоксикації

Передозування може викликати подразнення і виразку стравоходу, що супроводжуються ретростернальними болями, дисфагією та езофагітом. Це пояснюється тим, що таблетки можуть застрягти в стравоході. В такому разі потрібно випити до 200 мл води (125 мл — для дітей). Не рекомендується викликати блювання для запобігання подальшого подразнення стравоходу. Застосування активованого вугілля та проносного засобу може бути достатнім заходом для зменшення абсорбції. Гемодіаліз не впливає на елімінацію доксицикліну. Лікування слід проводити симптоматично під час моніторингу водно- електролітного балансу.

Побічні реакції.

Побічні реакції наведені нижче за системами органів та за частотою відповідно до MedDRA. Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (неможливо оцінити з наявних даних).

У пацієнтів, які застосовували тетрацикліни, включаючи доксициклін, спостерігалися

нижченаведені побічні реакції.

Інфекції та інвазії

Часто: вагініт.

Рідко: кандидоз.

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи

Рідко: гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, зниження рівня протромбіну, еозинофілія, лейкоцитоз, лімфоцитопенія, лімфаденопатія, наявність атипових лімфоцитів та токсична зернистість гранулоцитів.

Невідомо: подовження протромбінового часу (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Розлади з боку імунної системи

Часто: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксію, анафілактоїдні реакції, пурпура Шенлейна — Геноха, ангіоневротичний набряк; гіпотензія; перикардит; загострення перебігу системного червоного вовчака; диспное; сироваткова хвороба; периферичні набряки; тахікардія; кропив'янка.

Рідко: медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), реакція Яриша — Герксгеймера (при визначенні спірохетної інфекції при лікуванні доксицикліном).

Розлади з боку ендокринної системи:

Рідко: коричнево-чорне мікроскопічне забарвлення тканини щитовидної залози (при застосуванні тетрациклінів протягом тривалого часу, див. розділ «Особливості застосування») — при цьому не виникало порушення функції щитовидної залози.

Розлади метаболізму та живлення

Рідко: порфірія, анорексія, зниження апетиту.

Розлади з боку нервової системи

Часто: головний біль.

Рідко: занепокоєння, парестезії, занепокоєння, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (*pseudotumor cerebri*)*, випинання тім'ячка, порушення або втрата нюхової та смакової чутливості, в деяких випадках частково необоротні.

Дуже рідко: судоми, депресія, галюцинації.

* Про випинання тім'ячка у новонароджених і доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію у неповнолітніх та дорослих повідомлялося при застосуванні повних терапевтичних доз тетрациклінів. У дорослих та старших дітей спостерігалася доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, пов'язана із застосуванням тетрациклінів, включаючи доксициклін, що супроводжувалася менінгеальним подразненням і сосочковим набряком. Симптоми

доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії можуть включати головний біль, нудоту, шум у вухах, запаморочення, затуманення зору, галюцинації, скотому та диплопію. Ці симптоми зникають протягом декількох днів або тижнів після припинення терапії. Повідомлялося про необоротну втрату зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату

Рідко: дзвін у вухах, вертиго.

Судинні розлади

Рідко: відчуття приливів.

З боку шлунково-кишкового тракту

Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту зазвичай є легкого ступеня та не потребують відміни лікування.

Часто: нудота, блювання, почорніння язика.

Нечасто: диспепсія (печія/гастрит).

Рідко: біль у животі, дисфагія, ентероколіт (включаючи стафілоковий ентерит), запальні пошкодження (з надмірним ростом *Candida*) в аногенітальній ділянці, свербіж в анальній зоні, панкреатит, псевдомембранозний коліт (з ростом *Clostridioides difficile*, див. «Особливості застосування»), діарея, глосит, стоматит, пригнічення росту бактерій, що синтезують вітамін В, езофагіт та виразки стравоходу (див. розділ «Особливості застосування»).

Невідомо: зміна кольору зубів (про оборотну поверхневу зміну кольору постійних зубів повідомлялося при застосуванні доксицикліну, але частоту неможливо оцінити з доступних даних), гіпаплазія емалі зубів (переважно після тривалого застосування).

З боку гепатобіліарної системи

Рідко: гепатотоксичність з тимчасовим підвищенням значень печінкових ферментів, гепатит, жовтяниця, печінкову недостатність та порушення функції печінки.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Часто: висипи, включаючи макулопапульозні та еритематозні висипання, реакції фоточутливості шкіри (див. «Особливості застосування»).

Рідко: ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фотооніхолізис, гіперпігментація шкіри (при хронічному застосуванні доксицикліну).

З боку скелетно-м'язової системи

Часто: розлади розвитку кісток та зубів (крихкість кісток та необоротна зміна кольору зубів).

Рідко: артралгія, міалгія.

З боку сечовидільної системи

Нечасто: гематурія

Рідко: підвищення рівня сечовини у крові.

Дуже рідко: ураження нирок, такі як інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність, анурія.

Невідомо: погіршення азотемії в пацієнтів з нирковою недостатністю. Синдром по типу Фанконі, який включає альбумінурію, глюкозурію, аміноацидурію, гіпофосфатемію, гіпокаліємію та тубулярний нирковий ацидоз.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди / Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди / Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

Заявник. Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди / Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands.

Місцезнаходження заявника.

Сильвіусвег, 62, 2333 BE Лейден, Нідерланди / Sylviusweg, 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.

Представництво «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Україні: 04050, Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, оф. 41.

У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26.