

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДОКСИЦИКЛІН
(DOXYCYCLINE)

Склад:

діюча речовина: доксициклін;

1 капсула містить доксицикліну хіклату в перерахунку на доксициклін – 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кальцію стеарат; до складу капсул входить барвник Жовтий захід FCF (E 110).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді капсули з кришечкою і корпусом жовтого кольору, які містять порошок або масу у формі частково або повністю сформованого стовпчика жовтого кольору із зеленуватим відтінком. Допускаються білі вкраплення.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Доксициклін – напівсинтетичний антибіотик групи тетрациклінів широкого спектра дії. Зумовлює бактеріостатичну дію за рахунок пригнічення синтезу білка збудників у результаті блокування зв'язку аміноацил-транспортної РНК (тРНК) з комплексом «інформаційна РНК (іРНК) – рибосома».

Активний щодо грампозитивних бактерій: аеробних коків – *Staphylococcus spp.* (у т. ч. тих, що продукують пеніциліназу), *Streptococcus spp.* (у т.ч. *Streptococcus pneumoniae*); аеробних спороутворюючих бактерій – *Bacillus anthracis*; аеробних неспороутворюючих бактерій – *Clostridium spp.* Доксициклін активний також щодо грамнегативних бактерій: аеробних коків – *Neisseria gonorrhoeae*; аеробних бактерій – *Escherichia coli*; *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella pertussis*, а також відносно *Rickettsia spp.*,

Treponema spp., *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*

До дії доксицикліну стійкі *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, більшість штамів *Bacteroides fragilis*.

Фармакокінетика.

Препарат швидко всмоктується з травного тракту і повільно виводиться з організму. Дослідження показують, що абсорбція доксицикліну відрізняється від деяких інших тетрациклінів, на неї не впливає одночасне вживання їжі (у тому числі молока).

Залежно від дози терапевтична концентрація у крові зберігається протягом 18-24 годин. Зв'язується з білками крові на 80-90 %. Швидко розподіляється у більшості рідин організму, включаючи жовч, секрет навколоносових пазух, плевральну, синовіальну та асцитичну рідини. Концентрація у спинномозковій рідині змінюється і після парентерального застосування може становити 10-25 % від концентрації у сироватці крові. Період напіввиведення препарату – 12-22 години. Значна частина виводиться у незмінному стані з фекаліями, приблизно 40 % – із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

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*; пневмонія, спричинена *Mycoplasma pneumoniae*; хронічні бронхіти, синусити;
- *інфекції сечовивідного тракту:* інфекції, спричинені чутливими штамми виду *Klebsiella*, *Enterobacter*, а також бактеріями *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*;
- *інфекції, 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;
 - препарат є альтернативним для лікування гонореї та сифілісу;
- *інфекції шкіри:* акне при необхідності застосування антибіотикотерапії.

Лікування інфекцій, 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 імуофлуоресцентного аналізу. Для лікування паратрахоми препарат можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими лікарськими засобами;

- *рикетсійні інфекції*: група висипних тифів, плямиста гарячка скелястих гір, гарячка Ку, кліщова гарячка, ендокардит, спричинений *Coxiella*;
- *інші інфекції*: орнітоз, бруцельоз (при застосуванні у комбінації зі стрептоміцином), холера, бубонна чума, епідемічний зворотний тиф, кліщова зворотна гарячка, туляремія, меліюїдоз; тропічна малярія, що резистентна до хлороквіну, та гострий кишковий амебіаз (при застосуванні у комбінації з амебіцидом).

Альтернативне лікування лептоспірозу, газової гангрені, правця.

Профілактика наступних 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 тетрациклінів, доксицикліну та до інших компонентів препарату;
- порфірія;
- тяжка печінкова недостатність;
- лейкопенія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Солі заліза, пероральні препарати цинку, вісмуту, алюмінієві, кальцієві, магнієві антациди та інші препарати, що містять ці катіони (в т.ч. магнієві проносні, сукральфат), холестирамін, коlestипол, каолін, активоване вугілля, засоби, що підвищують рН шлунка (в т.ч. натрію гідрокарбонат, H_2 -гістаміноблокатори): зменшення абсорбції доксицикліну. Застосування доксицикліну з цими препаратами має бути максимально відокремлене в часі (за 2 години до або через 4 години після їхнього застосування).

Квінаприл: через вміст карбонату магнію може вплинути на поглинання доксицикліну.

Похідні сульфонілсечовини: посилення їх гіпоглікемічного ефекту.

Курареподібні засоби: доксициклін потенціює їх ефект.

Пеніциліни, цефалоспорины, бета-лактамі антибіотики: як бактеріостатичний антибіотик, доксициклін може перешкодити бактерицидній активності інших антибіотиків.

Непрямі антикоагулянти, в т.ч. варфарин, феніндіон, антитромботичні засоби: можливе збільшення протромбінового індексу. Тетрацикліни знижують рівень протромбіну плазми крові, потенціюють ефект непрямих антикоагулянтів, тому можливе зниження дози антикоагулянтів.

Барбітурати, карбамазепін, примідон, фенітоїн, інші препарати, що індукують печінкові ферменти, в т.ч. рифампіцин, інгібітори карбоангідрази (в т.ч. ацетазоламід): зниження концентрації в плазмі крові та скорочення періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) доксицикліну (індукція монооксигеназ і прискорення біотрансформації у печінці), що може призвести до зниження антибактеріального ефекту. Цей ефект може тривати протягом кількох днів після відміни вищеназваних препаратів, тому слід розглянути збільшення добової дози доксицикліну.

Етанол: скорочення $T_{1/2}$ доксицикліну. Алкоголь не слід вживати під час терапії доксицикліном.

Гормональні контрацептиви: зниження їх ефективності (незапланована вагітність) та підвищення частоти проривних кровотеч при одночасному застосуванні з тетрациклінами. У зв'язку з цим рекомендується користуватися негормональними методами контрацепції під час застосування доксицикліну і протягом 7 днів після завершення курсу доксицикліну.

Циклоспорин: можливе збільшення його концентрації в плазмі крові та, як результат, підвищення токсичної дії. Дану комбінацію слід застосовувати під ретельним контролем.

Метоксифлурановий наркоз: можлива токсична дія на нирки, в т.ч. гостра ниркова недостатність, з летальним наслідком.

Метотрексат: збільшення токсичності останнього; дану комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Ерготамін і метисергід: підвищення ризику ерготизму.

Вітамін А та ретиноїди (в т.ч. ізотретиноїн, етретинат): збільшення ризику внутрішньочерепної гіпертензії; дану комбінацію застосовувати не слід. Для запобігання цьому ускладненню при лікуванні акне ретиноїдами необхідно витримати інтервал після терапії доксицикліном.

Теофілін: посилення ризику розвитку побічних ефектів з боку травної системи.

Препарати літію: можливе підвищення або зниження рівня літію в крові.

Пероральна вакцина проти черевного тифу: антибактеріальні препарати, в т.ч. тетрацикліни, можуть знижувати її терапевтичний ефект. Слід уникати застосування вакцини під час лікування доксицикліном.

При проведенні *флюоресцентного тесту* можливий хибний результат підвищення рівня катехоламінів у сечі.

Також застосування тетрациклінів може призвести до отримання неточних результатів лабораторних аналізів при визначенні рівня *цукру, білка, уробіліну* в сечі.

Особливості застосування.

Порушення функції печінки. Доксидиклін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки та пацієнтам, які отримують потенційно гепатотоксичні препарати.

Про порушення функції печінки, що пов'язані з пероральним або парентеральним застосуванням тетрациклінів, включаючи доксидиклін, повідомлялося вкрай рідко.

Порушення функції нирок. Екскреція доксидикліну нирками становить приблизно 40 % за 72 години у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Цей діапазон може знизитися до 1-5 % за 72 години у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 10 мл/хв).

Дослідження не виявили суттєвої різниці в періоді напіввиведення доксидикліну з сироватки крові у пацієнтів з нормальною функцією нирок та з тяжкими порушеннями функції нирок. Гемодіаліз не впливає на період напіввиведення препарату з сироватки крові.

Антианаболічна дія тетрациклінів може призвести до збільшення в крові рівня сечовини. Дослідження на даний час показують, що застосування доксидикліну не спричиняє антианаболічного ефекту у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Немає необхідності в корекції дози при порушенні функції нирок.

Тяжкі шкірні реакції. При застосуванні доксидикліну були зареєстровані такі тяжкі шкірні реакції, як ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром (медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами) (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування доксидикліну слід негайно припинити при перших проявах шкірних висипів або при будь-яких інших ознаках гіперчутливості та призначити відповідну терапію.

Фотосенсибілізація. Повідомлялося про випадки реакцій світлочутливості з клінічними проявами вираженого сонячного опіку у пацієнтів, які приймали тетрацикліни, включаючи доксидиклін. Під час лікування доксидикліном і впродовж 4-5 днів після його закінчення рекомендується захищати відкриті ділянки тіла від прямого сонячного світла та штучного

УФ-опромінення. Пацієнтів слід проінформувати про можливість такої реакції та попередити, що лікування тетрациклінами, в т.ч. доксидикліном, має бути негайно припинено при перших ознаках еритеми на шкірі. Були повідомлення про виникнення фотооніхолізу у пацієнтів, які приймали доксидиклін (див. розділ «Побічні реакції»).

Мікрофлора. Застосування антибіотиків може іноді призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, зокрема грибків, включаючи *Candida*, та розвитку суперінфекції, що потребує відміни антибіотика та вжиття відповідних заходів.

Для профілактики розвитку кандидозу одночасно з доксидикліном рекомендується застосовувати протигрибкові препарати.

Псевдомембранозний коліт/антибіотик-асоційована діарея. Надходили повідомлення про розвиток псевдомембранозного коліту при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи доксидиклін. Ступінь тяжкості цього ускладнення коливалась від легкої до такої, що становила загрозу життю. Слід розглядати цей діагноз у пацієнтів, які звертаються з приводу діареї внаслідок застосування антибактеріальних препаратів. Під час лікування псевдомембранозного коліту не можна призначати

препарати, що пригнічують перистальтику кишечника.

Про виникнення антибіотик-асоційованої діареї повідомлялося при застосуванні майже усіх антибактеріальних засобів, включаючи доксициклін. Тяжкість проявів може коливатися від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами порушує нормальну флору товстого кишечника, що може спричинити надмірний ріст *Clostridium difficile*. *C. difficile* продукує токсини А та В, що, у свою чергу, сприяє розвитку діареї, пов'язаної з *C. difficile* (CDAD).

Гіпертоксинпродукуючі штами *C. difficile* підвищують захворюваність та летальність, оскільки такі інфекції можуть бути резистентними до антибактеріальної терапії і потребувати колектомії. Можливість CDAD слід розглядати в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотиків виникла діарея. Необхідно ретельно збирати анамнез хвороби, оскільки CDAD може виникати протягом 2 місяців після закінчення лікування антибактеріальними засобами. У випадку тяжкої діареї препарати, що пригнічують перистальтику кишечника, протипоказані.

Езофагіт. Зареєстровані випадки езофагіту та виразок стравоходу у пацієнтів, які застосовували капсульовані або таблетовані форми препаратів класу тетрациклінів, включаючи доксициклін. Більшість цих пацієнтів приймали препарат з недостатньою кількістю рідини або безпосередньо перед сном. Препарат слід запивати достатньою кількістю рідини та ковтати у вертикальному положенні сидячи або стоячи. Якщо виникають такі симптоми як дисфагія або біль за грудиною, слід розглянути можливість розвитку цього ускладнення та припинення застосування препарату. Слід з обережністю застосовувати доксициклін пацієнтам з езофагеальним рефлюксом.

Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина головного мозку) була зареєстрована у пацієнтів, які отримували тетрацикліни, в т.ч. доксициклін, у максимальній терапевтичній дозі. Зазвичай вона має транзиторийний характер та швидко регресує після відміни препарату. Але були повідомлення про випадки необоротної втрати зору внаслідок доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії. У разі виникнення порушення зору під час лікування необхідне невідкладне офтальмологічне обстеження. Були повідомлення про випинання тім'ячка у немовлят, які отримували лікування тетрациклінами. Жінки дітородного віку, які мають надлишкову вагу або мають в анамнезі епізоди внутрішньочерепної гіпертензії, піддаються більшому ризику розвитку тетрациклін-асоційованої внутрішньочерепної гіпертензії. Оскільки внутрішньочерепний тиск може залишатися підвищеним впродовж кількох тижнів після відміни препарату, за пацієнтами необхідно спостерігати до стабілізації їхнього стану. Слід уникати одночасного застосування доксицикліну з ізотретиноїном або іншими системними ретиноїдами, оскільки відомо, що ізотретиноїн також може спричинити доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію (псевдопухлину головного мозку) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порфірія. Рідкі випадки виникнення порфірії спостерігалися у пацієнтів, які отримували тетрацикліни.

Венеричні захворювання. При лікуванні венеричних хвороб з підозрою на супутній сифіліс мають бути застосовані належні діагностичні процедури, включаючи мікроскопію в темному полі та інші аналізи. У таких випадках слід проводити щомісячні серологічні тести впродовж не менше 4 місяців.

Бета-гемолітичний стрептокок. При інфекціях, спричинених бета-гемолітичними стрептококами групи А, лікування слід проводити впродовж щонайменше 10 днів.

Міастенія гравіс. Тетрацикліни можуть спричиняти легку нейром'язову блокаду, тому слід з обережністю застосовувати доксициклін пацієнтам із міастенією гравіс.

Системний червоний вовчак. Тетрацикліни можуть спричинити загострення системного червоного вовчаку.

Метоксифлуран. Застосовувати метоксифлуран разом із тетрациклінами слід з обережністю через можливість летальної нефротоксичності.

Реакція Яриша-Герксгеймера. У деяких пацієнтів із інфекціями, спричиненими спірохетами, може виникнути реакція Яриша-Герксгеймера невдовзі після початку лікування доксицикліном. Пацієнтів слід поінформувати, що ця, зазвичай самостійно минаюча, реакція є наслідком антибіотикотерапії спірохетних інфекцій.

Допоміжні речовини. Пацієнтам з рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати цей препарат (препарат містить *лактозу*).

Препарат містить барвник «Жовтий захід FCF» (E 110), який може спричинити алергічні реакції, у т.ч. бронхіальну астму. Ризик алергії вищий у пацієнтів із підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти.

При тривалій терапії високими дозами слід регулярно проводити лабораторну оцінку функцій органів кровотворення, нирок, печінки.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату в період вагітності протипоказане, оскільки, проникаючи крізь плаценту, препарат може порушити нормальний розвиток зубів, спричинити пригнічення росту кісток скелета плода (див. розділ «Діти»), а також жирову інфільтрацію печінки. Тетрацикліни екскретуються у грудне молоко, тому в разі необхідності застосування препарату на період лікування слід припинити годування груддю.

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, дзвін у вухах, затуманення зору, скотома, диплопія чи довготривала втрата зору слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати всередину під час або після прийому їжі для зменшення ризику подразнення стравоходу та шлунка, запивати достатньою кількістю рідини (можна

запивати молоком або кефіром). Одночасне вживання їжі (в т.ч. молока) майже не впливає на всмоктування препарату.

Капсули слід ковтати у вертикальному положенні, сидячи або стоячи, задовго до сну, для зниження ризику розвитку подразнення чи виразок стравоходу.

Тривалість курсу лікування лікар встановлює індивідуально; лікування слід продовжувати ще не менше 24-48 годин після зникнення симптомів захворювання та нормалізації температури тіла.

При стрептококових інфекціях застосовувати препарат слід впродовж не менше 10 днів для попередження розвитку ревматичної гарячки або гломерулонефриту.

Дорослі і діти віком від 12 років з масою тіла більше 45 кг. У перший день лікування гострих інфекцій добова доза становить 200 мг (одноразово або по 100 мг з інтервалом 12 годин), у наступні дні – 100 мг/добу. При лікуванні тяжких інфекцій (особливо хронічних урологічних інфекцій) слід застосовувати препарат у дозі 200 мг на добу впродовж усього періоду лікування. Кратність прийому – 1-2 рази на добу.

Особливі випадки застосування.

Акне – препарат призначати у дозі 50 мг на добу протягом 6-12 тижнів (слід застосовувати лікарські форми, що містять 50 мг доксицикліну).

Інфекції, що передаються статевим шляхом:

- неускладнені інфекції уретри, шийки матки і ректальної зони, спричинені *Chlamydia trachomatis*; негонококовий уретрит, спричинений *Ureaplasma urealyticum*; неускладнені інфекції статевих органів, спричинені *Neisseria gonorrhoeae* (за винятком аноректальної інфекції у чоловіків) – 100 мг 2 рази на добу, не менше 7 днів;
- гострий орхоепідидиміт, спричинений *Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhoeae* – 100 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів;
- первинний та вторинний сифіліс у пацієнтів без підтвердженої вагітності та з алергією на пеніциліни (як альтернативне лікування) – 200 мг 2 рази на добу протягом 14 днів.

Епідемічний зворотний тиф, кліщовий зворотний тиф – одноразово у дозі 100-200 мг залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Тропічна малярія, резистентна до хлорохіну – 200 мг на добу не менше 7 днів. З огляду на потенційну тяжкість інфекційного захворювання слід завжди застосовувати, як додаткову терапію до доксицикліну, швидкодіючий шизонтоцидний засіб (наприклад, хінін), доза якого залежить від конкретного випадку.

Профілактика малярії – дорослим рекомендована доза препарату становить 100 мг на добу. Дітям віком від 12 років рекомендована доза препарату становить від 2 мг/кг на добу (слід застосовувати препарати доксицикліну з можливістю такого дозування) до загальної дози, що становить 100 мг на добу. Профілактичне застосування можна розпочати за 1-2 дні до подорожі в регіон із малярією, продовжувати приймати препарат щодня під час перебування в регіоні із малярією та ще впродовж 4 тижнів після виїзду з даного регіону. Також слід враховувати чинні стандарти щодо лікування малярії.

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

Лікування та профілактики холери – рекомендована доза препарату становить 300 мг одноразово.

Профілактика діареї мандрівників у дорослих – 200 мг в перший день подорожі (як разова доза або 100 мг кожні 12 годин) та по 100 мг/добу протягом наступних днів подорожі. Інформація щодо застосування препарату в профілактичних цілях довше, ніж 21 день, відсутня.

Профілактика лептоспірозу – 200 мг 1 раз на тиждень впродовж усього часу перебування в регіоні з лептоспірозом та 200 мг препарату у кінці подорожі. Інформація щодо застосування препарату довше, ніж 21 день, з метою профілактики відсутня.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку: препарат можна застосовувати у звичайних дозах без спеціальних застережень. Немає необхідності в корекції дози при порушенні функції нирок. Доксидиклін може бути препаратом вибору для пацієнтів літнього віку, оскільки його застосування менш пов'язане з розвитком подразнення та виразами стравоходу.

У пацієнтів з порушенням функції нирок застосування препарату в рекомендованих дозах не призводить до кумуляції антибіотика (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції печінки: див. розділ «Особливості застосування».

Діти.

Доксидиклін протипоказаний дітям віком до 12 років. Дітям віком від 12 років та з масою тіла до 45 кг дана лікарська форма не застосовується.

Як і інші тетрацикліни, доксидиклін утворює стабільні кальцієві комплекси у будь-якому формуванні кісткової тканини (кістковий скелет, емаль, дентин зубів). Зменшення швидкості росту малої гомілкової кістки спостерігалось у недоношених дітей, які отримували тетрацикліни перорально у дозі 25 мг/кг маси тіла кожні 6 годин. Ця побічна реакція є зворотною при відміні препарату.

Застосування тетрациклінів у період розвитку зубів (діти віком 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 після повторних коротких курсів лікування. Також були повідомлення про гіпоплазію емалі.

Передозування.

Гостре передозування антибіотиків зустрічається рідко.

Симптоми. Можливе ураження паренхіми нирок, розвиток панкреатиту, посилення інших

побічних реакцій.

Лікування. Слід припинити застосування препарату, провести промивання шлунка, симптоматичну та підтримуючу терапію.

Оскільки тетрацикліни можуть утворювати хелатні комплекси з солями кальцію, при інтоксикації, як протидія, можливе застосування солей кальцію.

Гемодіаліз не впливає на період напіввиведення препарату із сироватки крові, тому він не ефективний при передозуванні.

Побічні реакції.

Кров та лімфатична система: анемія, в т.ч. гемолітична анемія, лейкопенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, нейтропенія та еозинофілія, лімфоцитопенія, лімфаденопатія, поява атипичних лімфоцитів, токсичної грануляції гранулоцитів, порушення згортання крові, зниження активності протромбіну, гематурія, порфірія.

Імунна система: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксію, артеріальну гіпотензію, перикардит, тахікардію, ангіоневротичні набряки, диспное (в т.ч. при бронхоспазмі, загостренні бронхіальної астми), генералізовані висипання, загострення системного червоного вовчака, сироваткову хворобу, периферичні набряки і кропив'янку; анафілактоїдні реакції, анафілактоїдна пурпура. Повідомлялося про випадки DRESS-синдрому (медикаментозна екзантема з еозинофілією та системними проявами), реакції Яриша-Герксгеймера. Серед тетрациклінів існує повна перехресна алергія. Препарат містить барвник «Жовтий захід FCF» (E 110), який може спричинити алергічні реакції, у т.ч. бронхіальну астму.

Шкіра та підшкірна клітковина: свербіж, висипання, в т.ч. макулопапульозні, еритематозні, пустульозні, реакції фотосенсибілізації, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фотооніхолісис, зміна кольору нігтів, гіперпигментація шкіри.

Нервова система: випинання тім'ячка у немовлят та доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина головного мозку) у підлітків та дорослих, першими симптомами якої можуть бути головний біль, запаморочення, відчуття втоми, нечіткість зору, скотоми, диплопія, нудота, блювання; гіпестезія, парестезії, занепокоєння, тривожність, відчуття нездужання, сплутаність свідомості, сонливість. Можливі судоми, депресія, галюцинації.

Органи чуття: шум у вухах, вертиго; кон'юнктивіт, періорбітальний набряк. Надходили повідомлення про випадки тривалої/постійної втрати зору, порушення/втрату нюху та смакових відчуттів, які іноді були лише частково зворотними.

Судинна система: припливи, хвороба Шенлейна-Геноха, диспное.

Травна система: нудота, блювання, сухість у роті, фарингіт, біль у животі, диспепсія (в т.ч. печія/гастрит), дисфагія, діарея, панкреатит, стеаторея, зниження апетиту/анорексія. Повідомлялося про випадки езофагіту і утворення виразок

стравоходу у пацієнтів, які приймали капсули і таблетки доксицикліну. Загальні симптоми езофагіту і виразок стравоходу включають одинокі, біль у грудях і дисфагію. Коліт, викликаний мікроорганізмом *Clostridium difficile*, ентероколіт, запальні ураження (з монільіальним розростанням) в аногенітальній ділянці.

Гепатобіліарна система: повідомлялося про випадки гепатотоксичності з транзиторним підвищенням рівня печінкових трансаміназ у крові, порушенням функції печінки; гепатити, жовтяниця, жирова дистрофія печінки, печінкова недостатність.

Ефекти, зумовлені біологічною дією: при тривалому застосуванні високих доз антибіотиків, у т.ч. доксицикліну, можливий розвиток суперінфекції, що може спричинити розвиток кандидозу, глоситу, глосифітії, стоматиту, стафілококового ентероколіту, CDAD, псевдомембранозного коліту, свербіж у анальній зоні, запального ураження аногенітальної зони (внаслідок кандидозу), вульвовагініту.

Ендокринна система: при тривалому застосуванні тетрациклінів спостерігалось коричнево-чорне забарвлення мікропрепарату тканини щитовидної залози. Функція щитовидної залози при цьому не порушується. Можлива гіпоглікемія.

Опорно-рухова система: артралгія, міалгія.

Сечовидільна система: дозозалежне підвищення рівня сечовини крові. Повідомлялося про випадки інтерстиціального нефриту, гострої ниркової недостатності, анурії.

Інше: тетрацикліни можуть спричинити зміну кольору зубів, гіпоплазію зубної емалі.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

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

Упаковка. По 10 капсул у блістері, по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ДОКСИЦИКЛИН

(DOXYCYCLINE)

Состав:

действующее вещество: доксициклин;

1 капсула содержит доксициклина хиклата в пересчете на доксициклин – 100 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кальция стеарат; в состав капсул входит краситель Желтый закат FCF (Е 110).

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые капсулы с крышечкой и корпусом желтого цвета, содержащие порошок или массу в форме частично или полностью сформированного столбика желтого цвета с зеленоватым оттенком. Допускаются белые вкрапления.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Тетрациклины. Доксициклин. **Код АТХ** J01A A02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Доксициклин – полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов широкого спектра действия. Обуславливает бактериостатическое действие за счет подавления синтеза белка

возбудителей в результате блокирования связи аминоксил-транспортной РНК (тРНК) с комплексом «информационная РНК (иРНК) – рибосома».

Активный в отношении грампозитивных бактерий: аэробных кокков – *Staphylococcus spp.* (в т.ч. продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*); аэробных спорообразующих бактерий – *Bacillus anthracis*; аэробных неспорообразующих бактерий – *Clostridium spp.* Доксициклин активный также в отношении грамотрицательных бактерий: аэробных кокков – *Neisseria gonorrhoeae*; аэробных бактерий – *Escherichia coli*; *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella pertussis*, а также в отношении *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*

К действию доксициклина устойчивы *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides fragilis*.

Фармакокинетика.

Препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта и медленно выводится из организма. Исследования показывают, что абсорбция доксициклина отличается от некоторых других тетрациклинов, на нее не влияет одновременное употребление пищи (в том числе молока).

В зависимости от дозы терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 18-24 часов. Связывается с белками крови на 80-90 %. Быстро распределяется в большинстве жидкостей организма, включая желчь, секрет околоносовых пазух, плевральную, синовиальную и асцитическую жидкости. Концентрация в спинномозговой жидкости изменяется и после парентерального применения может составлять 10-25 % от концентрации в сыворотке крови. Период полувыведения препарата – 12-22 часов. Значительная часть выводится в неизмененном состоянии с фекалиями, примерно 40 % – с мочой.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов и некоторыми другими микроорганизмами, а именно:

- *инфекции дыхательного тракта:* пневмония и другие заболевания нижних дыхательных путей, вызванные чувствительными штаммами *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae*; пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*; хронические бронхиты, синуситы;
- *инфекции мочевыводящего тракта:* инфекции, вызванные чувствительными штаммами вида *Klebsiella*, *Enterobacter*, а также бактериями *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*;
- *инфекции, передающиеся половым путем:*
 - инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, включая неосложненные уретральные и эндоцервикальные инфекции и инфекции прямой кишки;
 - негонорейные уретриты, вызванные *Ureaplasma urealyticum* (T-mycoplasma);

- мягкий шанкр, паховая гранулема, венерическая гранулема;
- препарат является альтернативным для лечения гонореи и сифилиса;
- *инфекции кожи*: акне при необходимости применения антибиотикотерапии.

Лечение инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к тетрациклинам, а именно:

- *офтальмологические инфекции*: инфекции, вызванные чувствительными бактериями *Gonococci*, *Staphylococci* и *Haemophilus influenza*. Инфекция, вызывающая трахому, не всегда элиминируется, что подтверждается при проведении иммунофлуоресцентного анализа. Для лечения паратрахомы препарат можно применять как монотерапию или в комбинации с другими лекарственными средствами;
- *риккетсиозные инфекции*: группа сыпных тифов, пятнистая лихорадка скалистых гор, лихорадка Ку, клещевая лихорадка, эндокардит, вызванный *Coxiella*;
- *другие инфекции*: орнитоз, бруцеллез (при применении в комбинации со стрептомицином), холера, бубонная чума, эпидемический возвратный тиф, клещевая возвратная лихорадка, туляремия, мелиоидоз; тропическая малярия, резистентная к хлороквину, и острый кишечный амебиаз (при применении в комбинации с амебицидом).

Альтернативное лечение лептоспироза, газовой гангрены, столбняка.

Профилактика следующих состояний: японская речная лихорадка, диарея путешественника (вызванная энтеротоксической *Escherichia coli*), лептоспироз, малярия. Профилактику малярии следует проводить в соответствии с действующей практикой из-за возможности развития резистентности.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к тетрациклинам, доксициклину и к другим компонентам препарата;
- порфирия;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- лейкопения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Соли железа, пероральные препараты цинка, висмута, алюминиевые, кальциевые, магниевые антациды и другие препараты, содержащие эти катионы (в т.ч. магнийсодержащие слабительные, сульфат), холестирамин, колестипол, каолин, активированный уголь, средства, повышающие рН желудка (в т.ч. натрия гидрокарбонат, H₂-гистаминоблокаторы): уменьшение абсорбции доксициклина. Применение доксициклина с

этими препаратами должно быть максимально разделено во времени (за 2 часа до или через 4 часа после их применения).

Квинаприл: из-за содержания карбоната магния может повлиять на поглощение доксициклина.

Производные сульфонилмочевины: усиление их гипогликемического эффекта.

Курареподобные средства: доксициклин потенцирует их эффект.

Пенициллины, цефалоспорины, бета-лактамы антибиотиков: как бактериостатический антибиотик, доксициклин может препятствовать бактерицидной активности других антибиотиков.

Непрямые антикоагулянты, в т.ч. варфарин, фениндион, антитромботические средства: возможно увеличение протромбинового индекса. Тетрациклины снижают уровень протромбина плазмы крови, потенцируют эффект непрямых антикоагулянтов, поэтому возможно снижение дозы антикоагулянтов.

Барбитураты, карбамазепин, примидон, фенитоин, другие препараты, индуцирующие печеночные ферменты, в т.ч. рифампицин, ингибиторы карбоангидразы (в т.ч. ацетазоламид): снижение концентрации в плазме крови и сокращение периода полувыведения ($T_{1/2}$) доксициклина (индукция монооксигеназ и ускорение биотрансформации в печени), что может привести к снижению антибактериального эффекта. Этот эффект может длиться в течение нескольких дней после отмены вышеназванных препаратов, поэтому следует рассмотреть увеличение суточной дозы доксициклина.

Этанол: сокращение $T_{1/2}$ доксициклина. Алкоголь не следует употреблять во время терапии доксициклином.

Гормональные контрацептивы: снижение их эффективности (незапланированная беременность) и повышения частоты прорывных кровотечений при одновременном применении с тетрациклинами. В связи с этим рекомендуется пользоваться негормональными методами контрацепции во время применения доксициклина и в течение 7 дней после завершения курса доксициклина.

Циклоспорин: возможно увеличение его концентрации в плазме крови и, как результат, повышение токсического действия. Данную комбинацию следует применять под тщательным контролем.

Метоксифлурановый наркоз: возможно токсическое действие на почки, в т.ч. острая почечная недостаточность, с летальным исходом.

Метотрексат: увеличение токсичности последнего; данную комбинацию следует применять с осторожностью.

Эрготамин и метисергид: повышение риска эрготизма.

Витамин А и ретиноиды (в т.ч. изотретиноин, этретинат): увеличение риска внутричерепной гипертензии; данную комбинацию применять не следует. Для предотвращения этого осложнения при лечении акне ретиноидами необходимо выдержать интервал после терапии доксициклином.

Теофиллин: усиление риска развития побочных эффектов со стороны пищеварительной

системы.

Препараты лития: возможно повышение или снижение уровня лития в крови.

Пероральная вакцина против брюшного тифа: антибактериальные препараты, в т.ч. тетрациклины, могут снижать ее терапевтический эффект. Следует избегать применения вакцины при лечении доксициклином.

При проведении *флюоресцентного теста* возможен ложный результат повышения уровня катехоламинов в моче.

Также применение тетрациклинов может привести к получению неточных результатов лабораторных анализов при определении уровня *сахара, белка, уробилина* в моче.

Особенности применения.

Нарушение функции печени. Доксициклин следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени и пациентам, получающим потенциально гепатотоксические препараты.

О нарушениях функции печени, связанных с пероральным или парентеральным применением тетрациклинов, включая доксициклин, сообщалось крайне редко.

Нарушение функции почек. Экскреция доксициклина почками составляет примерно 40 % за 72 часа у пациентов с нормальной функцией почек. Этот диапазон может снизиться до 1-5 % за 72 часа у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин).

Исследования не выявили существенной разницы в периоде полувыведения доксициклина из сыворотки крови у пациентов с нормальной функцией почек и тяжелыми нарушениями функции почек. Гемодиализ не влияет на период полувыведения препарата из сыворотки крови.

Антианаболическое действие тетрациклинов может привести к увеличению в крови уровня мочевины. Исследования на данное время показывают, что применение доксициклина не вызывает антианаболического эффекта у пациентов с нарушениями функции почек. Нет необходимости в коррекции дозы при нарушении функции почек.

Тяжелые кожные реакции. При применении доксициклина были зарегистрированы такие тяжелые кожные реакции, как эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром (медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными проявлениями) (см. раздел «Побочные реакции»). Применение доксициклина следует немедленно прекратить при первых проявлениях кожных высыпаний или при любых других признаках гиперчувствительности и назначить соответствующую терапию.

Фотосенсибилизация. Сообщалось о случаях реакций светочувствительности с клиническими проявлениями выраженного солнечного ожога у пациентов, принимавших тетрациклины, включая доксициклин. Во время лечения доксициклином и в течение 4-5 дней после его окончания рекомендуется защищать открытые участки тела от прямого солнечного света и

искусственного УФ-облучения. Пациентов следует проинформировать о возможности такой реакции и предупредить, что лечение тетрациклинами, в т.ч. доксициклином, должно быть немедленно прекращено при первых признаках эритемы на коже. Были сообщения о возникновении фотоонихолизиса у пациентов, принимавших доксициклин (см. раздел «Побочные реакции»).

Микрофлора. Применение антибиотиков может иногда приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, в частности грибов, включая *Candida*, и развитию суперинфекции, что требует отмены антибиотика и проведения соответствующих мероприятий.

Для профилактики развития кандидоза одновременно с доксициклином рекомендуется применять противогрибковые препараты.

Псевдомембранозный колит/антибиотик-ассоциированная диарея. Поступали сообщения о развитии псевдомембранозного колита при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая доксициклин. Степень тяжести этого осложнения колебалась от легкой до такой, что представляла угрозу жизни. Следует рассматривать этот диагноз у пациентов, обращающихся по поводу диареи вследствие применения антибактериальных препаратов. Во время лечения псевдомембранозного колита нельзя назначать препараты, подавляющие перистальтику кишечника.

О возникновении антибиотик-ассоциированной диареи сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, включая доксициклин. Тяжесть проявлений может колебаться от легкой диареи до колита с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную флору толстого кишечника, что может вызвать избыточный рост *Clostridium difficile*. *C. difficile* продуцирует токсины А и В, что, в свою очередь, способствует развитию диареи, связанной с *C. difficile* (CDAD). Гипертоксинпродуцирующие штаммы *C. difficile* повышают заболеваемость и летальность, поскольку такие инфекции могут быть резистентными к антибактериальной терапии и требовать колэктомии. Возможность CDAD следует рассматривать у всех пациентов, у которых во время или после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно собирать анамнез болезни, поскольку CDAD может возникать в течение 2 месяцев после окончания лечения антибактериальными средствами. В случае тяжелой диареи препараты, подавляющие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Эзофагит. Зарегистрированы случаи эзофагита и язв пищевода у пациентов, применявших капсулированные или таблетированные формы препаратов класса тетрациклинов, включая доксициклин. Большинство этих пациентов принимали препарат с недостаточным количеством жидкости или непосредственно перед сном. Препарат следует запивать достаточным количеством жидкости и глотать в вертикальном положении сидя или стоя. Если возникают такие симптомы как дисфагия или боль за грудиной, следует рассмотреть возможность развития этого осложнения и прекращения применения препарата. Следует с осторожностью применять доксициклин пациентам с эзофагеальным рефлюксом.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга) была зарегистрирована у пациентов, получавших тетрациклин, в т.ч. доксициклин, в максимальной терапевтической дозе. Обычно она имеет транзиторный характер и быстро регрессирует после отмены препарата. Но были сообщения о случаях необратимой потери зрения вследствие доброкачественной внутричерепной гипертензии. В случае возникновения нарушения зрения во время лечения необходимо безотлагательное офтальмологическое обследование. Были

сообщения о вздутии родничка у младенцев, получавших лечение тетрациклинами. Женщины детородного возраста, которые имеют избыточный вес или имеют в анамнезе эпизоды внутричерепной гипертензии, подвергаются большому риску развития тетрациклин-ассоциированной внутричерепной гипертензии. Поскольку внутричерепное давление может оставаться повышенным в течение нескольких недель после отмены препарата, за пациентами необходимо наблюдать до стабилизации их состояния. Следует избегать одновременного применения доксициклина с изотретиноином или другими системными ретиноидами, поскольку известно, что изотретиноин также может вызывать доброкачественную внутричерепную гипертензию (псевдоопухоль головного мозга) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Порфирия. Редкие случаи возникновения порфирии наблюдались у пациентов, получавших тетрациклины.

Венерические заболевания. При лечении венерических болезней с подозрением на сопутствующий сифилис должны быть применены надлежащие диагностические процедуры, включая микроскопию в темном поле и другие анализы. В таких случаях следует проводить ежемесячные серологические тесты в течение не менее 4 месяцев.

Бета-гемолитический стрептококк. При инфекциях, вызванных бета-гемолитическими стрептококками группы А, лечение следует проводить в течение минимум 10 дней.

Миастения гравис. Тетрациклины могут вызывать легкую нейромышечную блокаду, поэтому следует с осторожностью применять доксициклин пациентам с миастенией гравис.

Системная красная волчанка. Тетрациклины могут вызывать обострение системной красной волчанки.

Метоксифлуран. Применять метоксифлуран вместе с тетрациклинами следует с осторожностью из-за возможности летальной нефротоксичности.

Реакция Яриша-Герксгеймера. У некоторых пациентов с инфекциями, вызванными спирохетами, может возникнуть реакция Яриша-Герксгеймера вскоре после начала лечения доксициклином. Пациентов следует проинформировать, что эта, обычно самостоятельно проходящая, реакция является следствием антибиотикотерапии спирохетных инфекций.

Вспомогательные вещества. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять этот препарат (препарат содержит *лактозу*).

Препарат содержит краситель «Желтый закат FCF» (E 110), который может вызвать аллергические реакции, в т.ч. бронхиальную астму. Риск аллергии выше у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте.

При длительной терапии высокими дозами следует регулярно проводить лабораторную оценку функций органов кроветворения, почек, печени.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение препарата в период беременности противопоказано, поскольку, проникая через плаценту, препарат может нарушить нормальное развитие зубов, вызвать угнетение роста

костей скелета плода (см. раздел «Дети»), а также жировую инфильтрацию печени.

Тетрациклины экскретируются в грудное молоко, поэтому в случае необходимости применения препарата на период лечения следует прекратить кормление грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Влияние доксициклина на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не исследовалось. При возникновении таких нежелательных реакций как артериальная гипотензия, звон в ушах, затуманивание зрения, скотома, диплопия или долговременная потеря зрения следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Препарат принимать внутрь во время или после приема пищи для уменьшения риска раздражения пищевода и желудка, запивать достаточным количеством жидкости (можно запивать молоком или кефиром). Одновременный прием пищи (в т.ч. молока) почти не влияет на всасывание препарата.

Капсулы следует глотать в вертикальном положении, сидя или стоя, задолго до сна, для снижения риска развития раздражения или язв пищевода.

Продолжительность курса лечения врач устанавливает индивидуально; лечение следует продолжать еще не менее 24-48 часов после исчезновения симптомов заболевания и нормализации температуры тела.

При стрептококковых инфекциях применять препарат следует в течение не меньше 10 дней для предупреждения развития ревматической лихорадки или гломерулонефрита.

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела более 45 кг. В первый день лечения острых инфекций суточная доза составляет 200 мг (однократно или по 100 мг с интервалом 12 часов), в последующие дни – 100 мг/сутки. При лечении тяжелых инфекций (особенно хронических урологических инфекций) следует применять препарат в дозе 200 мг в сутки в течение всего периода лечения. Кратность приема – 1-2 раза в сутки.

Особые случаи применения.

Акне – препарат назначать в дозе 50 мг в сутки в течение 6-12 недель (следует применять лекарственные формы, содержащие 50 мг доксициклина).

Инфекции, передающиеся половым путем:

- неосложненные инфекции уретры, шейки матки и ректальной зоны, вызванные *Chlamydia trachomatis*; негонококковый уретрит, вызванный *Ureaplasma urealyticum*; неосложненные инфекции половых органов, вызванные *Neisseria gonorrhoeae* (за исключением аноректальной инфекции у мужчин) – 100 мг 2 раза в сутки, не менее 7 дней;

- острый орхоэпидидимит, вызванный *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae* – 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней;
- первичный и вторичный сифилис у пациентов без подтвержденной беременности и с аллергией на пенициллины (как альтернативное лечение) – 200 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Эпидемический возвратный тиф, клещевой возвратный тиф – однократно в дозе 100-200 мг в зависимости от степени тяжести заболевания.

Тропическая малярия, резистентная к хлорохину – 200 мг в сутки не менее 7 дней. Учитывая потенциальную тяжесть инфекционного заболевания следует всегда применять, как дополнительную терапию к доксициклину, быстродействующее шизонтоцидное средство (например, хинин), доза которого зависит от конкретного случая.

Профилактика малярии – взрослым рекомендуемая доза препарата составляет 100 мг в сутки. Детям старше 12 лет рекомендуемая доза препарата составляет от 2 мг/кг в сутки (следует применять препараты доксициклина с возможностью такого дозирования) до общей дозы, составляющей 100 мг в сутки. Профилактическое применение можно начать за 1-2 дня до поездки в регион с малярией, продолжать принимать препарат ежедневно во время пребывания в регионе с малярией и еще в течение 4 недель после выезда из данного региона. Также следует учитывать действующие стандарты по лечению малярии.

Профилактика японской речной лихорадки – рекомендуемая доза препарата составляет 200 мг однократно.

Лечение и профилактика холеры – рекомендуемая доза препарата составляет 300 мг однократно.

Профилактика диареи путешественников у взрослых – 200 мг в первый день путешествия (как разовая доза или 100 мг каждые 12 часов) и по 100 мг/сутки в течение следующих дней путешествия. Информация о применении препарата в профилактических целях дольше 21 дня отсутствует.

Профилактика лептоспироза – 200 мг 1 раз в неделю в течение всего времени пребывания в регионе с лептоспирозом и 200 мг препарата в конце путешествия. Информация о применении препарата дольше 21 дня с целью профилактики отсутствует.

Особые группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста: препарат можно применять в обычных дозах без специальных предостережений. Нет необходимости в коррекции дозы при нарушении функции почек. Доксициклин может быть препаратом выбора для пациентов пожилого возраста, поскольку его применение менее связано с развитием раздражения и язв пищевода.

У пациентов с нарушением функции почек применение препарата в рекомендуемых дозах не приводит к кумуляции антибиотика (см. раздел «Особенности применения»).

Пациенты с нарушением функции печени: см. раздел «Особенности применения».

Дети.

Доксициклин противопоказан детям до 12 лет. Детям старше 12 лет и массой тела до 45 кг данная лекарственная форма не применяется.

Как и другие тетрациклины, доксициклин образует стабильные кальциевые комплексы в любом формировании костной ткани (костный скелет, эмаль, дентин зубов).

Уменьшение скорости роста малой берцовой кости наблюдалось у недоношенных детей, получавших тетрациклин перорально в дозе 25 мг/кг массы тела каждые 6 часов. Эта побочная реакция является обратимой при отмене препарата.

Применение тетрациклинов в период развития зубов (дети до 12 лет) может вызвать постоянное изменение цвета зубов (желтый-коричневый-серый). Такая побочная реакция встречается чаще при длительном применении, но также может наблюдаться после повторных коротких курсов лечения. Также были сообщения о гипоплазии эмали.

Передозировка.

Острая передозировка антибиотиков встречается редко.

Симптомы. Возможно поражение паренхимы почек, развитие панкреатита, усиление других побочных реакций.

Лечение. Следует прекратить применение препарата, провести промывание желудка, симптоматическую и поддерживающую терапию.

Поскольку тетрациклины могут образовывать хелатные комплексы с солями кальция, при интоксикации, как противодействие, возможно применение солей кальция.

Гемодиализ не влияет на период полувыведения препарата из сыворотки крови, поэтому он не эффективен при передозировке.

Побочные реакции.

Кровь и лимфатическая система: анемия, в т.ч. гемолитическая анемия, лейкопения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения и эозинофилия, лимфоцитопения, лимфаденопатия, появление атипичных лимфоцитов, токсической грануляции гранулоцитов, нарушение свертываемости крови, снижение активности протромбина, гематурия, порфирия.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок, анафилаксию, артериальную гипотензию, перикардит, тахикардию, ангионевротические отеки, диспноэ (в т.ч. при бронхоспазме, обострении бронхиальной астмы), генерализованные высыпания, обострение системной красной волчанки, сывороточную болезнь, периферические отеки и крапивницу; анафилактоидные реакции, анафилактоидная пурпура. Сообщалось о случаях DRESS-синдрома (медикаментозная экзантема с эозинофилией и системными проявлениями), реакции Яриша-Герксгеймера. Среди тетрациклинов существует полная

перекрестная аллергия. Препарат содержит краситель «Желтый закат FCF» (E 110), который может вызвать аллергические реакции, в т.ч. бронхиальную астму.

Кожа и подкожная клетчатка: зуд, высыпания, в т.ч. макулопапулезные, эритематозные, пустулёзные, реакции фотосенсибилизации, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, фотоонихолизис, изменение цвета ногтей, гиперпигментация кожи.

Нервная система: выбухание родничка у младенцев и доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга) у подростков и взрослых, первыми симптомами которой могут быть головная боль, головокружение, чувство усталости, нечеткость зрения, скотомы, диплопия, тошнота, рвота; гипестезии, парестезии, беспокойство, тревожность, чувство недомогания, спутанность сознания, сонливость. Возможны судороги, депрессия, галлюцинации.

Органы чувств: шум в ушах, вертиго; конъюнктивит, периорбитальный отек. Поступали сообщения о случаях длительной/постоянной потери зрения, нарушения/потери обоняния и вкусовых ощущений, которые иногда были лишь частично обратимыми.

Сосудистая система: приливы, болезнь Шенлейна-Геноха, диспноэ.

Пищеварительная система: тошнота, рвота, сухость во рту, фарингит, боль в животе, диспепсия (в т.ч. изжога/гастрит), дисфагия, диарея, панкреатит, стеаторея, снижение аппетита/анорексия. Сообщалось о случаях эзофагита и образования язв пищевода у пациентов, принимавших капсулы и таблетки доксициклина. Общие симптомы эзофагита и язв пищевода включают одинофагию, боль в груди и дисфагию. Колит, вызванный микроорганизмом *Clostridium difficile*, энтероколит, воспалительные поражения (с монилиальным разрастанием) в аногенитальной области.

Гепатобилиарная система: сообщалось о случаях гепатотоксичности с транзиторным повышением уровня печеночных трансаминаз в крови, нарушением функции печени; гепатиты, желтуха, жировая дистрофия печени, печеночная недостаточность.

Эффекты, обусловленные биологическим действием: при длительном применении высоких доз антибиотиков, в т.ч. доксициклина, возможно развитие суперинфекции, что может вызвать развитие кандидоза, глоссита, глоссофитии, стоматита, стафилококкового энтероколита, CDAD, псевдомембранозного колита, зуда в анальной зоне, воспалительного поражения аногенитальной зоны (вследствие кандидоза), вульвовагинита.

Эндокринная система: при длительном применении тетрациклинов наблюдалось коричнево-черный окрас микропрепарата ткани щитовидной железы. Функция щитовидной железы при этом не нарушается. Возможна гипогликемия.

Опорно-двигательная система: артралгия, миалгия.

Мочевыделительная система: дозозависимое повышение уровня мочевины крови. Сообщалось о случаях интерстициального нефрита, острой почечной недостаточности, анурии.

Другое: тетрациклины могут вызвать изменение цвета зубов, гипоплазию зубной эмали.

Срок годности. 3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 капсул в блистере, по 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска. по рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.