

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕТРАЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИД (TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE)

Склад:

діюча речовина: тетрациклін;

1 таблетка містить 100 мг тетрацикліну гідрохлориду у перерахуванні на 100 % суху речовину;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кальцію стеарат, тальк; плівкоутворююче покриття: спирт полівініловий, макрогол/ПЕГ 3350, тальк (E553b), титану діоксид (E171), спеціальний червоний AG (E129), жовтий захід FCF (E110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, від червоного до червоно-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Тетрацикліни. Код АТХ J01A A07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бактеріостатичний антибіотик групи тетрациклінів широкого спектра дії. Пригнічує синтез білка шляхом блокування зв'язування аміноацил-транспортної РНК (тРНК) з комплексом «інформаційна РНК (іРНК)-рибосома». Активний відносно грампозитивних (*Staphylococcus spp.*, у тому числі тих, що продукують пеніциліназу; *Streptococcus spp.*, у тому числі *Streptococcus pneumoniae*); *Haemophilus influenzae*, *Listeria spp.*, *Bacillus anthracis* і грамнегативних мікроорганізмів (*Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*), а також *Rickettsia spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Treponema spp.* Стійкі до дії препарату: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*,

більшість штамів *Bacteroides spp.* і грибів, дрібні віруси.

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі абсорбується 75-80 % препарату, з білками плазми крові зв'язується 55-65 %, максимальна концентрація у крові досягається через 2-3 години і становить 1,5-3,5 мг/л. У наступні 8 годин концентрація поступово знижується.

В організмі розподіляється нерівномірно: у максимальній концентрації міститься у печінці, нирках, легенях і в органах, багатих на елементи ретикулоендотеліальної системи (селезінці, лімфатичних вузлах).

Концентрація тетрацикліну у жовчі у 5-10 разів вища, ніж у сироватці крові. У тканинах щитовидної та передміхурової залоз вміст препарату такий, як і у плазмі крові. У плевральній і асцитичній рідині, слині, грудному молоці концентрація препарату становить 60-100 % його

концентрації у плазмі крові. У великих кількостях накопичується у кістковій тканині. Погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Проникає крізь плацентарний бар'єр і надходить у кров плода.

У печінці метаболізується 30-50 %. У сечі визначається у високій концентрації через 2 години після прийому і зберігається протягом 6-12 годин. За перші 12 годин нирками екскретується 10-20 % дози. 5-10 % загальної дози виводиться з жовчю у кишечник, де відбувається часткове зворотне всмоктування (кишково-печінкова циркуляція), що сприяє тривалій циркуляції активної речовини в організмі. Екскреція через кишечник при прийомі внутрішньо – 20-50 %. Період напіввиведення становить 8 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: бронхіт, пневмонія, гнійний плеврит, підгострий септичний ендокардит, бактеріальна та амебна дизентерія, коклюш, ангіна, скарлатина, гонорея, бруцельоз, туляремія, висипний і зворотний тиф, пситакоз, орнітоз, інфекції сечовивідних і жовчних шляхів, гнійний менінгіт, гнійні інфекції шкіри і м'яких тканин, холера.

Профілактика післяопераційних інфекцій.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до тетрацикліну та споріднених антибіотиків, до будь-якого компонента препарату;

- грибкові захворювання;
- хронічна печінкова/ниркова дисфункція;
- ниркова недостатність, особливо при тяжкому перебігу;
- системний червоний вовчак;
- одночасне застосування з вітаміном А або ретиноїдами (ризик розвитку доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Солі заліза, пероральні препарати цинку, кальцію, вісмуту (в т.ч. субсаліцилат вісмуту), алюмінію, магнію та інші препарати, що містять ці катіони (в т.ч. магнієвмісні проносні, антациди, сукральфат), холестирамін, коlestипол, каолін-пектин, гідрокарбонат натрію: утворення з тетрацикліном неактивних хелатів та зменшення абсорбції тетрацикліну. Слід уникати комбінації з такими препаратами, а також з *квінаприлом* (містить карбонат магнію), *диданозином* (містить кальцієвмісні та магнієвмісні допоміжні речовини). За необхідності такої комбінації застосування тетрацикліну має бути максимально віддалене в часі (за 2 години до або через 4-6 години після їхнього застосування).

Стронцію ранелат: можливе зниження концентрації тетрацикліну в сироватці крові. Слід уникати сумісного застосування. Рекомендується переривати лікування стронцієм ранелатом впродовж терапії тетрацикліном.

Дигоксин, препарати літію: можливе підвищення їх концентрації у сироватці крові.

Пеніциліни, цефалоспорини, бета-лактамі антибіотики: як бактеріостатичний антибіотик тетрациклін може перешкодити бактерицидній активності інших антибіотиків. Слід уникати такої комбінації.

Комбінація тетрацикліну з *олеандоміцином* і *еритроміцином* вважається синергічною.

Непрямі антикоагулянти, в т.ч. варфарин, феніндіон, антитромботичні засоби: тетрацикліни можуть посилювати дію непрямих антикоагулянтів внаслідок інгібування їхнього метаболізму у печінці, знижувати рівень протромбіну плазми крові, що вимагає ретельного контролю протромбінового часу та за необхідності – зниження дози антикоагулянтів.

Атоваквон: зниження концентрації атоваквону в плазмі крові.

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

Метоксифлуран: можлива токсична дія на нирки (в т.ч. збільшення азоту сечовини та креатиніну сироватки крові), гостра ниркова недостатність, іноді з летальним наслідком.

Вітамін А та ретиноїди (в т.ч. ацитретин, ізотретіонін, третіонін): збільшення ризику

внутрішньочерепної гіпертензії; дану комбінацію застосовувати не слід. Для запобігання даному ускладненню при лікуванні акне *ретиноїдами* необхідно витримати інтервал після терапії тетрациклінами.

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

Діуретики: така комбінація потребує обережності, оскільки на фоні дегідратації підвищується ризик нефротоксичності.

Протидіабетичні препарати (інсулін, похідні сульфонілсечовини, в т.ч. глібенкламід, гліклазид): посилення їх гіпоглікемічного ефекту.

Хімотрипсин: підвищення концентрації та тривалості циркуляції тетрацикліну в крові.

Ерготамін і метисергид: підвищення ризику ерготизму.

Пероральна вакцина проти черевного тифу, БЦЖ: антибактеріальні препарати, в т.ч. тетрацикліни, можуть знижувати терапевтичний ефект даних вакцин. Слід уникати застосування вакцин під час лікування антибіотиками.

Абсорбція тетрацикліну порушується при застосуванні *під час їжі, з молоком та молочними продуктами*.

Особливості застосування.

Езофагіт. Зареєстровані випадки езофагіту та виразок стравоходу у пацієнтів, які застосовували капсульовані або таблетовані форми тетрациклінів. Препарат слід запивати достатньою кількістю рідини та ковтати у вертикальному положенні, сидячи або стоячи, задовго до сну. Якщо виникають такі симптоми як дисфагія або біль за грудиною, слід розглянути можливість розвитку цього ускладнення та відміни препарату. Слід з обережністю застосовувати тетрациклін пацієнтам з езофагеальним рефлюксом.

Фотосенсибілізація. Повідомлялося про випадки реакцій світлочутливості з клінічними проявами вираженого сонячного опіку у пацієнтів, які приймали тетрацикліни. Під час лікування 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 має бути негайно припинено при перших ознаках еритеми на шкірі.

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

Для профілактики розвитку кандидозу одночасно з тетрацикліном рекомендується застосовувати протигрибкові препарати, вітаміни.

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або з домішками крові, під час або після лікування (в т.ч. через кілька тижнів після лікування) тетрацикліном може бути симптомом *Clostridium*

difficile-асоційованої діареї (CDAD). Тяжкість проявів CDAD може коливатися від помірної діареї до псевдомембранозного коліту, що загрожує життю. При підозрі CDAD застосування тетрацикліну слід негайно припинити і без зволікань розпочати відповідну терапію. Антиперистальтичні препарати протипоказані в цій клінічній ситуації.

Можливість CDAD слід розглядати в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотиків виникла тяжка діарея.

Розвиток зубів. Застосування тетрациклінів у період розвитку зубів (II-III триместри вагітності, період годування груддю, неонатальний період, 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.

Венеричні хвороби. Тетрацикліни можуть маскувати прояви сифілісу. При лікуванні венеричних хвороб з підозрою на супутній сифіліс мають бути застосовані належні діагностичні процедури. В усіх таких випадках слід проводити щомісячні серологічні тести впродовж принаймні 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 їх пацієнтам із міастенією гравіс.

Системний червоний вовчак, порфірія. Тетрацикліни можуть спричиняти загострення системного червоного вовчака. Зрідка випадки виникнення порфірії спостерігалися у пацієнтів, які отримували тетрацикліни. Тому не слід застосовувати тетрациклін пацієнтам з порфірією або системним червоним вовчаком.

Порушенням функції нирок. Застосування тетрацикліну в цілому протипоказане при нирковій недостатності через можливість надмірної кумуляції і підвищення ризику розвитку побічних ефектів.

Антианаболічна дія тетрациклінів може призвести до збільшення в крові рівня сечовини. Хоча це не суттєво для пацієнтів з нормальною функцією нирок, у хворих зі значно порушеною функцією нирок високі рівні тетрацикліну в сироватці крові можуть призвести до азотемії, гіперфосфатемії та ацидозу.

Порушення функції печінки. Тетрациклін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки та пацієнтам, які отримують потенційно гепатотоксичні препарати. Слід уникати високих доз препарату. Застосування високих доз тетрацикліну були пов'язані з розвитком жирової інфільтрації печінки та панкреатиту.

Слід з обережністю призначати тетрацикліни при лейкопенії.

Оскільки тетрацикліни знижують активність протромбіну плазми крові, пацієнтам, які перебувають на антикоагуляційній терапії, може знадобитися зниження дози антикоагулянтів.

При тривалому застосуванні слід проводити періодичний контроль функції нирок, печінки,

органів кровотворення.

Терапію тетрацикліном слід здійснювати під наглядом лікаря. Слід суворо дотримуватися режиму призначення протягом усього курсу лікування, не пропускати дози і приймати їх через рівні проміжки часу. У разі пропуску дози прийняти її якомога швидше; не приймати, якщо майже настав час прийому наступної дози; не подвоювати дози. Тетрациклін не слід приймати одночасно з молоком та іншими молочними продуктами, оскільки при цьому порушується абсорбція препарату.

У разі появи ознак підвищеної чутливості до препарату і побічних реакцій прийом препарату припинити, у разі потреби призначити інший антибіотик (не групи тетрациклінів). Для профілактики можливих ускладнень доцільне одночасне застосування гепатопротекторів, жовчогінних засобів, еубіотиків, вітамінів, антимікотичних препаратів.

Тетрациклін не є препаратом вибору в лікуванні будь-якого типу стафілококової інфекції.

Призначати препарат дорослим у дозах менше 800 мг на добу недоцільно, оскільки крім недостатнього терапевтичного ефекту можливий розвиток стійких до тетрацикліну форм мікроорганізмів.

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.

Препарат містить натрію кроскармелозу, що необхідно врахувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Тетрацикліни проникають через плаценту і можуть мати токсичний вплив на тканини плода, особливо на розвиток скелета, тому препарат протипоказаний у період вагітності.

Тетрацикліни екскретуються у грудне молоко, а тому протипоказані у період годування груддю.

Всі тетрацикліни утворюють стабільні комплекси кальцію в будь-якій кісткоутворювальній тканині (кістковий скелет, емаль, дентин зубів). Зниження швидкості росту малої гомілкової кістки спостерігалось у недоношених дітей, які отримували пероральний тетрациклін у дозах 25 мг/кг кожні 6 годин. Ця побічна реакція була зворотна при відміні препарату.

При застосуванні тетрациклінів у період розвитку зубів він може відкладатися в тканинах зубів, спричиняючи постійне їх забарвлення (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Немає даних про вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або

іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Тетрациклін приймати внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі, оскільки продукти харчування і деякі молочні продукти знижують абсорбцію. Таблетки слід ковтати у вертикальному положенні, сидячи або стоячи, задовго до сну та запивати достатньою кількістю води для зниження ризику розвитку езофагіту.

Дорослі і діти віком від 12 років. Звичайна разова доза становить 200 мг (2 таблетки) кожні 6 годин. При тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг кожні 6 годин. Найвища добова доза – 2 г.

Всі інфекції, спричинені бета-гемолітичними стрептококами групи А, слід лікувати не менше 10 діб.

Дозування та тривалість курсу лікування лікар встановлює індивідуально залежно від характеру та перебігу захворювання. Лікування слід продовжувати ще впродовж 3 діб після зникнення симптомів захворювання.

Пацієнти літнього віку. Звичайна доза для дорослих. З обережністю слід застосовувати препарат при субклінічній нирковій недостатності, оскільки це може призвести до кумуляції препарату.

Ниркова недостатність. Загалом застосування тетрациклінів протипоказано при нирковій недостатності, крім випадків, коли застосування цього класу антибіотиків вважається абсолютно необхідним. Добову дозу необхідно знизити шляхом зменшення рекомендованих індивідуальних доз та/або подовженням інтервалів між прийомами.

Діти.

Дітям віком до 12 років препарат не застосовувати.

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання; при застосуванні доз, що значно перевищують рекомендовані, – кристалурія, гематурія. Можливе посилення проявів описаних побічних явищ, в т.ч. реакцій гіперчутливості.

Лікування: симптоматична терапія. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Імунна система: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, в т.ч. обличчя та язика, анафілаксію, перикардит, бронхоспазм; анафілактоїдні реакції, в т.ч. анафілактоїдна пурпура, загострення системного червоного вовчака, фіксована медикаментозна еритема, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Препарат містить барвник «Жовтий захід FCF» (E 110), який може спричинити алергічні реакції, у т.ч. бронхіальну астму.

Шкіра та підшкірна клітковина: свербіж, гіперемія шкіри, висипання, в т.ч. макулопапульозні, еритематозні, реакції фотосенсибілізації, бульозні дерматози, порушення пігментації шкіри та слизових оболонок.

Кров та лімфатична система: гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинофілія, агранулоцитоз, апластична анемія, хвороба Мошковича.

Ендокринна система: при тривалому застосуванні тетрациклінів можлива поява в тканині щитовидної залози мікроскопічних ділянок коричнево-чорного забарвлення. Функція щитовидної залози при цьому не порушується.

Нервова система: випинання тім'ячка у немовлят та доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія у підлітків та дорослих, першими симптомами якої можуть бути головний біль, запаморочення, шум у вухах/порушення слуху, порушення зору (в т.ч. набряк зорового нерва, нечіткість зору, скотоми, диплопія, світлобоязнь), нудота, блювання, хитка хода. Надходили повідомлення про випадки тимчасової/постійної втрати зору.

Травна система: анорексія, нудота, блювання, сухість у роті, дискомфорт/біль у животі, диспепсія (в т.ч. печія/гастрит), дисфагія, діарея/запор, кишковий дисбактеріоз, панкреатит. Повідомлялося про випадки езофагіту та утворення виразок стравоходу у пацієнтів, які приймали капсули і таблетки тетрациклінів, виразок шлунка та дванадцятипалої кишки.

Гепатобіліарна система: випадки гепатотоксичності з транзиторним підвищенням рівня печінкових трансаміназ, лужної фосфатази та білірубіну в крові, порушенням функції печінки; гепатити, жовтяниця, жирова дистрофія печінки, печінкова недостатність. Першими симптомами ураження печінки можуть бути погане самопочуття, підвищення температури тіла та/або біль у правому підребер'ї, біль у шлунку, нудота, блювання, субіктеричність склер.

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

Опорно-рухова система: посилення м'язової слабкості у пацієнтів з міастенією гравіс.

Сечовидільна система: азотемія, гіперкреатинінемія, нефрит, гостра ниркова недостатність, зазвичай у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок.

Інше: біль у горлі, хриплий голос, фарингіт, гіповітаміноз, постійна зміна кольору зубів (жовтий-коричневий-сірий), гіпоплазія зубної емалі у дітей, порушення утворення кісткової тканини, уповільнення лінійного росту кісток (у дітей).

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 20 таблеток 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.

