

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕТРАМАКС

(TETRAMAX)

Склад:

діюча речовина: tetracycline hydrochloride;

1 капсула містить тетрацикліну гідрохлориду 500 мг в перерахунку на 100% безводну речовину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат; тверда желатинова капсула: желатин, азорубін (E122), індигокармін (E132), титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули циліндричної форми з напівсферичними кінцями, корпус — рожевого кольору, кришка — бордового кольору. Вміст капсул — порошок від жовтого до жовто-коричневого кольору, допускається наявність часток агломерату (сукупність частинок, що міцно тримаються між собою).

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.*, *Borrelia spp.*, *Vibrio cholera*, *Chlamydophila psittaci*, *Francisella tularensis*, *Campylobacter*, *Bartonella*. Стійкі до дії препарату: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, більшість штамів *Bacteroides spp.* і грибів, дрібних вірусів.

Фармакокінетика.

Через 1 годину після внутрішньовенного введення або швидкої інфузії однократної дози 500 мг тетрацикліну гідрохлориду його концентрація в плазмі крові досягає 4–5 мг/л, в той час як після повторних введень із 12-годинними інтервалами має місце певна кумуляція, внаслідок якої середні концентрації тетрацикліну в плазмі крові становлять 6,4 мг/л.

Після перорального прийому 500 мг тетрацикліну гідрохлориду його максимальні концентрації в плазмі крові досягаються впродовж 2 годин і в середньому становлять 3,0–4,3 мг/л після введення однократної дози. Після повторних пероральних введень дози 500 мг дорослим із нормальною функцією печінки рівноважна концентрація тетрацикліну в плазмі крові досягає 1,5–4,3 мг/л. Однак підвищення дози не супроводжується пропорційним підвищенням концентрації в плазмі крові.

Біодоступність тетрацикліну за перорального способу застосування у дорослих натще становить 75–80%.

У дорослих із нормальною функцією нирок період напіввиведення із плазми крові становить 8–9 год, однак може суттєво подовжуватися у пацієнтів з нирковою недостатністю, залежно від ступеня ураження нирок. Зв'язування з білками плазми крові складає від 36 % до 64 %.

Тетрацикліну гідрохлорид лише незначно всмоктується після внутрішньом'язового введення, що має наслідком нижчі концентрації в плазмі крові, порівняно із пероральним застосуванням.

Всмоктування у кишківнику іноді може значно знижуватися в разі одночасного прийому із певною їжею чи лікарськими засобами. Зокрема, полівалентні катіони, такі як залізо, марганець, магній та кальцій, здатні формувати із тетрацикліном хелатні комплекси, що не всмоктуються.

Тетрациклін добре розподіляється в тканинах, особливо печінці, жовчному міхурі, нирках, кістках, зубах, статевих органах та слизових оболонках носових пазух. Ефективні концентрації також досягаються в різних рідинах організму (плевральна, перикардіальна, перитонеальна та синовіальна рідини). З іншого боку, в спинномозковій рідині він присутній лише в невеликих концентраціях, становлячи лише 10–30 % від свого рівня в плазмі крові, навіть при запаленні оболонок головного мозку.

Тетрациклін накопичується в печінці. Він екскретується із жовчю в шлунково-кишковий тракт, частково реабсорбуючись (ентерогепатична циркуляція).

Тетрациклін метаболізується приблизно на 30–50 %, а 30–70 % виводиться із сечею в незміненому стані. Він піддається діалізу в незначній мірі, перитонеальний діаліз неефективний.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб застосовувати при інфекційно-запальних захворюваннях, спричинених чутливими до тетрацикліну гідрохлориду мікроорганізмами, таких як:

- Інфекції верхніх дихальних шляхів.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів.
- Рикетсіози, включаючи плямисту лихоманку Скелястих гір, інфекції групи тифу, Ку-гарячку.
- Пситакоз.
- Трахома.
- Пахова гранульома.
- Бореліоз з рецидивною лихоманкою — у складі комбінованої терапії.
- Бартонельоз.
- Туляремія.
- Холера.
- Бруцельоз.
- Кампілобактеріоз — у складі комбінованої терапії.
- Інфекції сечовивідних шляхів.
- Інші інфекції, спричинені сприйнятливими грамнегативними організмами.
- Тяжкі форми акне — у складі комбінованого лікування.

Коли пеніцилін протипоказаний до застосування, тетрациклін є альтернативним препаратом для лікування таких інфекцій:

- Сифіліс.
- Гонорея.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до тетрацикліну гідрохлориду та до споріднених антибіотиків, місцевоанестезувальних засобів (лідокаїн, прокаїн); грибкові захворювання, системний червоний вовчак. Вагітність. Період годування груддю. Вік пацієнта до 12 років. Захворювання печінки та нирок з вираженою функціональною недостатністю.

Відомо про випадки доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії при одночасному застосуванні тетрациклінів з вітаміном А або ретиноїдами, тому їх одночасне застосування протипоказане.

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. магнієвімісні проносні, антациди, сукральфат), холестирамін, колестипол, 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 кальцієвімісні та магнієвімісні допоміжні речовини). У разі необхідності такої комбінації застосування тетрацикліну має бути максимально віддалене в часі (за 2 години до або через 4–6 годин після їх застосування).

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

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

Ерготамін і метисергід: підвищення ризику ерготизму.

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 і у разі необхідності — зниження дози антикоагулянтів.

Атоваквон: зниження концентрації атоваквону у плазмі крові.

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

Метотрексат: можливе збільшення токсичності останнього; таку комбінацію слід застосовувати з обережністю. У разі необхідності одночасного прийому лікарських засобів потрібно здійснювати регулярний моніторинг токсичності.

Вітамін А та ретиноїди, такі як ацитретин, ізотретіонін і третіонін (для лікування акне),

при їх одночасному застосуванні із тетрациклінами можуть спричинити доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію, тому їх одночасне застосування протипоказане. Щоб запобігти цьому 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 і ще впродовж 7 днів після завершення курсу лікування.

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

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

Хімотрипсин підвищує концентрацію та тривалість циркуляції тетрацикліну в крові.

З обережністю призначати тетрациклін разом з *гепатотоксичними* препаратами.

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

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

Особливості застосування.

Езофагіт. Зареєстровані випадки езофагіту та виразок стравоходу у пацієнтів, які застосовували капсульовані або таблетовані форми тетрациклінів. Лікарський засіб слід запивати достатньою кількістю рідини і 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. Застосовувати тетрациклін пацієнтам з езофагеальним рефлюксом потрібно з обережністю.

Фотосенсибілізація. Відомо 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.

Через можливий розвиток фотодерматозів (підвищеної фоточутливості при застосуванні антибіотиків класу тетрациклінів) препарат не слід застосовувати у разі перебування на сонячному світлі або під впливом УФ-опромінення.

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

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

Діарея, особливо тяжка, персистувальна та/або з домішками крові, під час або після лікування (в т. ч. через кілька тижнів після лікування) тетрацикліном може бути симптомом діареї, асоційованої з *Clostridium difficile* (CDAD). Тяжкість проявів CDAD може коливатися від помірної діареї до псевдомембранозного коліту, що загрожує життю.

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, дитячий вік до 12 років) може спричинити необоротну зміну кольору зубів (жовтий-коричневий-сірий). Така побічна реакція виникає 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. Препарат з обережністю слід застосовувати пацієнтам із міастенією гравіс через можливість виникнення слабкої нервово-м'язової блокади.

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.

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

Антианаболічна дія тетрациклінів може бути причиною підвищення рівня в крові залишкового азоту 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 було пов'язано з розвитком жирової інфільтрації печінки та панкреатиту.

З обережністю призначати тетрацикліну гідрохлорид при лейкопенії.

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

При тривалому застосуванні препарату слід періодично проводити аналізи крові, функціональні ниркові і печінкові проби.

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. Тетрацикліну гідрохлорид не слід приймати одночасно з молоком або іншими молочними продуктами, оскільки при цьому порушується його абсорбція.

У разі появи ознак підвищеної чутливості до препарату і побічних реакцій застосування препарату припинити, у разі необхідності призначати 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.

Лікарський засіб містить лактозу, тому якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, потрібно проконсультуватися з лікарем, перш ніж його приймати.

Лікарський засіб містить барвник азорубін (E122), який може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Тетрацикліни проникають через плаценту і можуть мати токсичний вплив на тканини плода, особливо на розвиток скелета, тому лікарський засіб 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 оборотна 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.

Відсутні дані щодо негативного впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом та обслуговувати рухомі механізми.

Спосіб застосування та дози.

Тетрациклін слід приймати за 1 годину до або через 2 години після їди, оскільки продукти харчування, зокрема деякі молочні продукти заважають абсорбції. Таблетки слід запивати водою.

Дозування і курс лікування визначає лікар індивідуально залежно від характеру та перебігу захворювання.

Лікування необхідно продовжувати ще протягом трьох діб після зникнення клінічних проявів захворювання.

Усі інфекції, спричинені β -гемолітичним стрептококом, слід лікувати не менше 10 діб.

Дорослі та діти віком від 12 років: Звичайна доза — по 500 мг двічі на день. При тяжких інфекціях доза препарату може бути збільшена до 500 мг 4 рази на день.

Максимальна добова доза — 2 г.

Для лікування бруцельозу: 500 мг тетрацикліну чотири рази на день протягом трьох тижнів у супроводі стрептоміцину по 1 граму внутрішньом'язово двічі на день перший тиждень та один раз на день другий тиждень.

Для лікування сифілісу: пацієнтам з алергією на пеніцилін рекомендуються такі дози тетрацикліну:

ранній сифіліс (тривалість менше одного року) — 500 мг чотири рази на день протягом 15 днів;

сифіліс тривалістю більше одного року (крім нейросифілісу) — 500 мг чотири рази на день протягом 30 днів.

Для лікування акне середнього та важкого ступеня: рекомендована початкова доза становить 1 грам на день, розділений на 2 дози. При поліпшенні потрібно поступово зменшувати дозу до підтримувальних рівнів (від 125 мг до 500 мг на день). У деяких пацієнтів можливо підтримувати адекватну ремісію уражень за допомогою альтернативної денної або періодичної терапії. Тетрациклінова терапія акне не відмінняє інші стандартні заходи профілактики та лікування вугрової хвороби. Безпечна тривалість лікування, яку можна рекомендувати, не встановлена (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку. Застосовувати звичайну дозу для дорослих. З обережністю слід застосовувати при субклінічній нирковій недостатності, оскільки це може призвести до накопичення препарату.

Ниркова недостатність. Загалом застосування тетрациклінів протипоказано при нирковій недостатності, крім випадків, коли використання цього класу препаратів вважається абсолютно необхідним. Добова доза повинна бути зменшена шляхом зниження рекомендованих індивідуальних доз та/або за рахунок збільшення інтервалів між прийомами.

Для зменшення ризику подразнення та виразки стравоходу рекомендується введення достатньої кількості рідини разом із капсульною формою тетрацикліну (див. розділ «Побічні реакції»).

Діти. Дітям віком до 12 років лікарський засіб не застосовувати.

Передозування.

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

Лікування: симптоматична терапія. Специфічного антидоту немає. Тетрациклін не піддається діалізу.

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, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Шкіра та підшкірна клітковина: свербіж, гіперемія шкіри, висипи, 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 і 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/необоротної 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, виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів, які приймали капсули і таблетки тетрациклінів.

Гепатобіліарна система: гепатотоксичність 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 склери.

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, свербіж у 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 наявними порушеннями функції нирок.

Інше: біль у горлі, хриплий голос, фарингіт, гіповітаміноз, необоротна 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.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «ВІТАМІНИ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., м. Умань, вул. Успенська, 31.

Заявник.

ТОВ «АКТИФАРМ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 02141, м. Київ, вул. О. Мишуги, буд. 10, офіс 212.