

Инструкция

по медицинскому применению препарата

**ЮНИДОКС СОЛЮТАБ®
(UNIDOX SOLUTAB®)****СОГЛАСОВАНО**
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от «13» 02 2019 г. № 149

КЛС № 1 от «21» 01 2019 г.

Торговое название: Юнидокс Солютаб®**Международное непатентованное название:** доксициклин**Форма выпуска:** таблетки диспергируемые**Состав****Активное вещество:** доксициклин в виде доксициклина моногидрата 100,0 мг.**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, сахарин, гипролоза (низкозамещённая), гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный (безводный), магния стеарат, лактозы моногидрат.**Описание**

Круглые, двояковыпуклые таблетки от светло-желтого или серо-желтого цвета до коричневого с вкраплениями, с гравировкой «173» (код таблетки) на одной стороне и риской на другой. Таблетки Юнидокс Солютаб® являются неделимыми; риска предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства для системного применения. Тетрациклины.**Код АТХ:** [J01AA02]**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**Механизм действия

Доксициклин ингибирует синтез бактериальных протеинов путём связывания с 30S субъединицей рибосомы. Доксициклин проявляет бактериостатическую активность в отношении против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных организмов.

Механизм резистентности

Резистентность, как правило, зависит от плазмид или транспозонов. Первичный механизм представляет собой повышенный отток (эффлюкс) тетрациклина из бактериальной клетки. Может присутствовать значительная местная разница в процентном содержании устойчивых штаммов с природной резистентностью.

Было установлено, что некоторые штаммы *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Enterococcus faecalis* устойчивы к тетрациклинам. Поэтому тетрациклины не должны использоваться для лечения стрептококковых инфекций, если не будет получено подтверждение чувствительности микроорганизма. Для лечения инфекций верхних дыхательных путей, вызванных бета-гемолитическими стрептококками группы А (а также для профилактики острого ревматизма), предназначены другие препараты.

Перекрёстная резистентность

Перекрёстная резистентность в группе тетрациклинов является нормой.

Тесты на чувствительность

Используя стандартизированные методы для определения значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), для доксициклина со стороны EUCAST установлены следующие критерии:

Staphylococcus spp.: S ≤ 1 мг/л, R > 2 мг/л*Streptococcus* групп А, В, С, G: S ≤ 1 мг/л, R > 2 мг/л

Streptococcus pneumoniae: S ≤ 1 мг/л, R > 2 мг/л

Haemophilus influenzae: S ≤ 1 мг/л, R > 2 мг/л

Moraxella catarrhalis: S ≤ 1 мг/л, R > 2 мг/л



Возникновение резистентности может варьировать как географически, так и в течение времени для выбранных микроорганизмов. Локальная информация о приобретённой резистентности желательна, особенно при лечении серьёзных инфекций. Если локальная распространённость резистентности настолько высока, что использование доксициклина для лечения некоторых инфекций вызывает сомнения, то в данном случае могут потребоваться консультации экспертов.

Микроорганизмы, как правило, чувствительные к доксициклину:
Грамположительные аэробные микроорганизмы:
- <i>Bacillus cereus</i>
- <i>Bacillus anthracis</i>
- <i>Staphylococcus aureus</i>
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы:
- <i>Brucella spp.</i>
- <i>Haemophilus influenzae</i>
- <i>Moraxella catharrhalis</i>
- <i>Vibrio cholerae</i>
- <i>Yersinia pestis</i>
Прочие:
- <i>Borrelia burgdorferi</i>
- <i>Bartonella spp.</i>
- <i>Burkholderia pseudomallei</i>
- <i>Chlamydia trachomatis</i>
- <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
- <i>Chlamydophila psittaci</i>
- <i>Coxiella burnettii</i>
- <i>Francisella tularensis</i>
- <i>Leptospira spp.</i>
- <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
- <i>Rickettsia spp.</i>
- <i>Treponema pallidum</i>
- <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость:
Грамположительные аэробные микроорганизмы:
- <i>Enterococcus spp.</i>
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы:
- <i>Escherichia coli</i>
- <i>Klebsiella spp.</i>
- <i>Pasteurella multocida</i>
Анаэробные бактерии:
<i>Propionibacterium acnes</i>

Микроорганизмы, резистентные в силу своей природы
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы:
- <i>Acinetobacter spp.</i>
- <i>Proteus mirabilis</i>
- <i>Proteus vulgaris</i>
- <i>Pseudomonas spp.</i>
- <i>Serratia spp.</i>

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Прочая информация

Результаты исследования, во время которого резус-макакам вводили ингаляционную форму сибирской язвы (вызванной *Bacillus anthracis*), показали выживание 9/10 животных, которые получали доксициклин дважды в сутки в течении 30 дней, начиная с 1 дня воздействия патогена. Все 9 резус-макак, получавших доксициклин в сочетании с человеческой противосибиреязвенной вакциной в 1 и 15 день, выжили в эксперименте.

Недостаточно клинических данных об эффективности доксициклина при лечении сибирской язвы у человека. Лечащий врач должен руководствоваться действующими национальными и/или международными консенсусными документами в отношении лечения сибирской язвы.

Недостаточно клинических данных об эффективности доксициклина при лечении чумы (вызванной *Yersinia pestis*) и туляремии (вызванной *Francisella tularensis*) у людей. Лечащий врач должен руководствоваться действующими национальными и/или международными консенсусными документами в отношении лечения чумы и туляремии.

Доксициклин может назначаться (для приема перорально) для профилактики малярии. Лечащий врач должен руководствоваться действующими национальными и/или международными консенсусными документами в отношении химиопрофилактики против малярии.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь доксициклин характеризуется практически полной абсорбцией. Прием пищи либо молока незначительно влияет на абсорбцию доксициклина.

Уровень доксициклина в плазме крови 1,5-3 мг/л достигается при приеме стандартной дозы 200 мг в первый день терапии и 100 мг в сутки в последующие дни.

Средний уровень доксициклина в плазме крови 2,6-3,0 мг/л достигается через 2 ч и снижается примерно до 1,5 мг/л через 24 ч.

Распределение

Доксициклин связывается с белками примерно на 90%.

Объем распределения 1,6 л/кг. Доксициклин хорошо проникает в ткани, но плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Концентрация доксициклина в спинномозговой жидкости увеличивается при воспалении спинномозговой оболочки.

Доксициклин накапливается в дентине и костной ткани (в том числе у плода). Доксициклин проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко.

Концентрация в крови плода примерно в 0,3 раза превышает концентрацию в крови матери. Концентрация в амниотической жидкости примерно в 0,3 раза выше концентрации в крови матери. Концентрация в грудном молоке достигает 30-40% от сывороточной концентрации.

Метаболизм

Первичные пути метаболизма доксициклина не установлены, однако индукторы ферментов сокращают период полувыведения доксициклина.

Выведение

Период полувыведения доксициклина составляет около абсорбированного доксициклина выводится почками посредством фильтрации. Препарат также выводится через кишечник в виде неактивных форм (хелатов).

Несмотря на то, что печенью выводится очень небольшой процент дозы препарата, концентрации в желчи обычно в 5-10 раз превышают плазменные концентрации.

Фармакокинетика в особых клинических случаях**Пациенты с печёночной недостаточностью**

Особые данные о фармакокинетике препарата у пациентов с печёночной недостаточностью отсутствуют.

Пациенты с почечной недостаточностью

Выведение доксициклина почками составляет около 40%/72 часов у лиц с нормальной функцией почек. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) данный показатель может быть снижен до 1-5%/72 часа. Исследования показали отсутствие существенной разницы в периоде плазменного полувыведения доксициклина у пациентов с нормальной функцией почек и тяжелой почечной недостаточностью, так как сниженное выведение почками компенсируется повышенным выведением через кишечник.

Гемодиализ не влияет на концентрацию доксициклина в плазме крови.

Доклинические данные по безопасности

Нежелательные эффекты, наблюдаемые после многократных доз у животных, включали гиперпигментацию щитовидной железы и дегенерацию канальцевого аппарата в почках. Данные эффекты наблюдались при воздействии в дозе приблизительно на уровне терапевтической дозы для человека. Клиническая значимость таких результатов неизвестна.

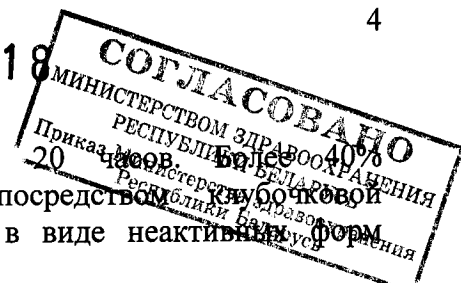
Доксициклин не проявляет мутагенной активности; убедительные доказательства кластогенной активности отсутствуют. Исследования канцерогенности у крыс показали наличие доброкачественных опухолей в ткани молочных желез (фиброаденома), матки (полипы) и щитовидной железы (аденома С-клеток) у самок.

У крыс доза доксициклина на уровне 50 мг/кг/сутки приводила к снижению линейной скорости сперматозоидов без негативного эффекта на фертильность самцов или самок, или морфологию спермы. Дозы, превышающие 50 мг/кг/сутки, отрицательно влияли на фертильность и репродуктивную функцию крыс. Исследования токсичности в перинатальный и постнатальный периоды у крыс не показали каких-либо существенных отрицательных воздействий в терапевтических дозах. Доксициклин проникает через плаценту, и данные литературы показывают, что тетрациклины могут проявлять токсический эффект на развивающийся плод (изменение цвета зубов и замедление роста плода).

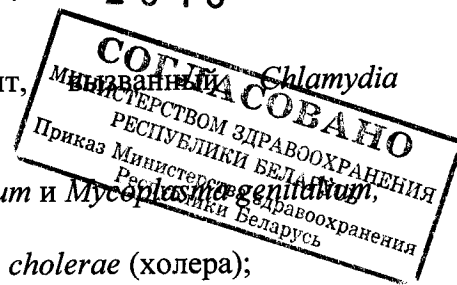
Показания к применению

Доксициклин показан для лечения инфекционных заболеваний у взрослых и детей (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакодинамика»):

- Внебольничная пневмония лёгкой степени тяжести, включая инфекции, вызванные следующими атипичными патогенными микроорганизмами: *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia (Chlamydophila) psittaci*;
- Обострение хронического бронхита;
- Неосложненные уретральные и эндоцервикальные инфекции у взрослых, вызванные *Chlamydia trachomatis*;



- Венерическая лимфогранулема, включая проктоколит, вызванный *Chlamydia trachomatis*;
- Угри обыкновенные;
- Негонококковый уретрит, вызванный *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium*;
- Сифилис, вызванный *Treponema pallidum*;
- Инфекции желудочно-кишечного тракта, вызванные *Vibrio cholerae* (холера);
- Болезнь Лайма;
- Лептоспироз;
- Бруцеллез, вызванный *Brucella spp.*;
- Ку-лихорадка, вызванная *Coxiella burnetti*;
- Риккетсиозы;
- Пастереллёз (геморрагическая септицемия);
- Сибирская язва;
- Инфекционные заболевания глаз, вызванные *Chlamydia trachomatis* (трахома);
- Малярия, вызванная хлорохинрезистентным *Plasmodium falciparum*;
- Профилактика малярии.



Антибактериальные средства рекомендуется применять в соответствии с официальными рекомендациями по рациональной антибиотикотерапии.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному или вспомогательным веществам;
- гиперчувствительность к тетрациклинам;
- беременность (2 и 3 триместр) и лактация;
- детский возраст до 8 лет (в связи с депонированием молекул тетрациклина в растущей костной ткани и зубной ткани, которое связано с риском повреждения во время ранних этапов развития и необратимого изменения цвета молочных и коренных зубов (у детей в возрасте 8-12 лет));

Способ применения и дозы

Следует помнить, что обычная доза и частота приёма доксициклина отличается от дозы и частоты приёма большинства других тетрациклинов. Превышение рекомендуемой дозы может привести к увеличению частоты побочных эффектов.

Педиатрические пациенты

Детям старше 8 лет с массой тела менее 50 кг препарат применяется в средней суточной дозе 4 мг/кг в один приём в первый день лечения, в последующие дни – по 2 мг/кг в сутки в 1 приём. В случае тяжёлой инфекции препарат назначают в дозе 4 мг/кг в сутки на протяжении всего курса лечения. Для достижения точной дозы препарат может применяться в форме суспензии. Не следует ломать таблетки для уменьшения дозы.

Взрослым и детям с массой тела 50 кг и более назначают 200 мг в 1-2 приема в первый день лечения, далее по 100 мг ежедневно. В случаях тяжёлых инфекций препарат назначают в дозе 200 мг ежедневно в течение всего лечения.

Продолжительность лечения

Доксициклин следует принимать в течение, по крайней мере, 24-48 ч после исчезновения симптомов инфекции и лихорадки.

Продолжительность лечения инфекции, вызванной бета-гемолитическим стрептококком (*S. pyogenes*), должна составлять не менее 10 дней для предотвращения развития острого артрита или гломерулонефрита.

Особенности дозирования при некоторых заболеваниях.

Неосложнённый уретрит, вызванный *Chlamidia trachomatis*, эпидидиморхейит, ректальные инфекции у взрослых, негонококковый уретрит, вызванный *urealyticum*: 200 мг в сутки в течение 7 дней.

Первичный и вторичный сифилис: по 200 мг в сутки в течение, как минимум, 7 дней.
Венерическая гранулёма: по 200 мг в сутки в течение 21 дня.

Болезнь Лайма: 200 мг ежедневно в течение 10-21 дней (на ранней стадии заболевания); до 1 месяца в случае возникновения более поздних симптомов заболевания.

Сибирская язва (ингаляционная форма; после экспозиции):

Взрослые: 100 мг доксициклина внутрь два раза в сутки в течении 60 дней.

Дети: с массой тела менее 45 кг-2,2 мг/кг массы тела внутрь два раза в сутки в течении 60 дней. Дети с массой тела 45 кг и более должны получать дозу взрослых

Сибирская язва (кожная форма):

Взрослые: 100 мг доксициклина внутрь два раза в сутки в течении 60 дней.

Сибирская язва (желудочно-кишечная форма):

Взрослые: начальная доза 100 мг доксициклина внутрь два раза в сутки, как часть комбинированной терапии в течении 60 дней.

Лечение малярии, вызванной хлорохинрезистентным *Plasmodium falciparum*:

Взрослые: 200 мг/сут в течение, по крайней мере, 7 дней.

Дети старше 8 лет: 2,2 мг/кг массы тела внутрь два раза в сутки в течении, как минимум, 7 дней (не более 200 мг/сут).

Учитывая потенциальную тяжесть инфекции, одновременно с доксициклином следует применять быстродействующий шизонтоцидный препарат, например, хинин, рекомендуемые дозы которого, отличаются в разных регионах.

Профилактика:

Дети старше 12 лет и взрослые: 100 мг в сутки. Начинать приём следует за 1-2 дня до отправления в регионы с высокой распространённостью малярии. Применять на протяжении всего пребывания в регионе и продолжать приём в течение 4 недель после посещения эндемичного района.

Противомалярийные средства рекомендуется применять в соответствии с национальными и международными рекомендациями (ВОЗ) по лечению и профилактике малярии.

Доксициклин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени или у пациентов, применяющих потенциально гепатотоксические лекарственные препараты.

Применение у пациентов с нарушением функции почек.

В исследовании не было продемонстрировано значимых различий в периоде полувыведения доксициклина из плазмы крови (примерно 20 часов) у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Таким образом, у пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста: дозы как для взрослых.

При пропуске очередного приёма препарата следует принять пропущенную дозу. Прием следующей дозы необходимо произвести через установленное время от последнего приема. Не удваивать дозу для компенсации пропущенного приёма.

Способ применения

Всегда принимайте Юнидокс Солютаб® точно так, как прописал Ваш лечащий врач. Если у Вас есть какие-либо вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом.
Непосредственно перед применением таблетку Юнидокс Солютаб следует растворить в небольшом количестве воды и тщательно перемешать до получения равномерной суспензии. Полученную суспензию необходимо принять сразу после приготовления.

Предпочтительно принимать во время еды.

Таблетки следует принимать в положении сидя или стоя для снижения риска развития эзофагита и язвы пищевода. Препарат не следует принимать непосредственно перед сном.

Побочное действие

Побочные эффекты перечислены ниже в соответствии с системами MedDRA/классами систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Следующие побочные эффекты были отмечены у пациентов, получавших тетрациклины, включая доксициклин:

Инфекции и инвазии

Часто: вагинит, кандидоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия.

Частота неизвестна: удлинение протромбинового времени.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Очень редко: реакция гиперчувствительности (в том числе, анафилактический шок, анафилаксия, анафилактоидная реакция, анафилактоидная пурпура, артериальная гипотензия, перикардит, ангионевротический отёк, обострение системной красной волчанки, одышка, сывороточная болезнь, периферические отеки, тахикардия и крапивница).

Частота неизвестна: реакция Яриша-Геркстгеймера (смотри раздел «Меры предосторожности»).

Эндокринные нарушения

Редко: темно-коричневое прокрашивание ткани щитовидной железы (во время длительного применения).

Нарушения метаболизма и питания

Редко: анорексия.

Частота неизвестна: порфирия.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль.

Очень редко: доброкачественная внутричерепная гипертензия (симптомы включают нечёткость зрения, скотому, двоение в глазах; отмечены случаи перманентной потери зрения), взбухание родничка.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко: шум в ушах.

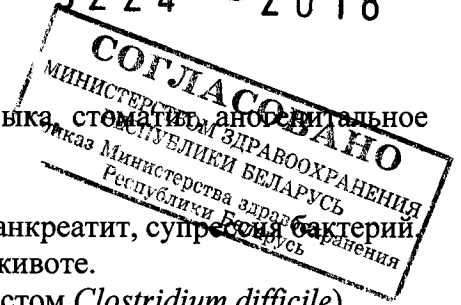
Нарушения со стороны сердца

Редко: перикардит.

Частота неизвестна: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: приливы.



Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, анальный зуд, ороговение поверхности языка, стоматит, анорексия, воспаление, нарушение развития зубной ткани.

Нечасто: рвота, диарея, глоссит.

Редко: энтероколит (включая стафилококковый энтерит), панкреатит, супрессия бактерий, вырабатывающих витамин В, дисфагия, диспепсия, боль в животе.

Очень редко: псевдомембранозный колит (с чрезмерным ростом *Clostridium difficile*).

Частота неизвестна: эзофагит, язва пищевода, гипоплазия зубной эмали (как результат длительного лечения тетрациклинами).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: нарушение функции печени, гепатотоксичность с транзиторным повышением активности печёночных ферментов, гепатит, желтуха, печёночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: макулопапулезная и эритематозная сыпь, фоточувствительность.

Редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница, эксфолиативный дерматит.

Частота неизвестна: фотоонихолизис (отделение ногтевой пластинки от ногтевого ложа, которое иногда ведет к полному отслоению ногтей под воздействием света).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: нарушение развития костной ткани.

Редко: артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: повышенный уровень мочевины в крови.

Общие нарушения и местные нарушения (состояние в месте введения препарата)

Часто: нарушения развития зубов, изменение цвета (необратимое), раздражение кожи.

Частота неизвестна: гипоплазия зубной эмали.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Пациенту, если у него возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению препарата. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Передозировка

Симптомы

Повреждение печени, сопровождающееся такими симптомами, как рвота, эпизоды повышения температуры тела, желтуха, гематомы, мелена, азотемия, повышение уровня трансаминазы, удлинение протромбинового времени.

Передозировка может вызывать раздражение и изъязвление пищевода, сопровождающееся болью за грудиной, дисфагией и эзофагитом. Такая реакция

обусловлена тем, что таблетки могут «прилипать» к стенкам пищевода, что устраняется приёмом до 200 мл воды (125 мл для детей). Не рекомендуется вызывать рвоту, чтобы не приводить к дальнейшему раздражению пищевода. Для снижения всасывания можно принять активированный уголь и слабительное средство. Тем не менее, приём слабительного оказывает влияние на выведение доксициклина. Проводят симптоматическое лечение с контролем водно-электролитного баланса.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Абсорбция доксициклина может подавляться образованием биологически неактивных хелатных комплексов с ионами металлов, которые содержатся в антацидах, солях железа и солях висмута. Следует избегать одновременного применения с антацидами, содержащими алюминий, кальций либо магний, препаратами железа либо висмута (имеются в виду формы для перорального применения). Активированный уголь и ионообменные препараты (колестирамин) могут снижать всасывание доксициклина. Следовательно, такие лекарственные средства следует принимать через 2-3 часа после приёма доксициклина.

Квинаприл может снижать абсорбцию доксициклина ввиду высокого содержания магния в таблетках квинаприла.

Лекарственные средства, повышающие pH желудка, могут иметь отрицательное влияние на абсорбцию тетрациклинов, которые лучше растворяются в кислой среде, чем в щелочной.

Ввиду того, что доксициклин может приводить к удлинению протромбинового времени, он стимулирует активность антикоагулянтов в составе комбинированной терапии. Может потребоваться снижение дозы антикоагулянта.

Ввиду того, что бактериостатические лекарственные средства могут влиять на бактерицидную активность бета-лактамов антибиотиков, таких как пенициллины, следует избегать одновременного применения доксициклина с бета-лактамовыми антибиотиками.

Индукторы микросомальных ферментов печени, такие как рифампицин, барбитураты, карбамазепин, дифенилгидантоин, примидон, фенитоин и постоянный приём алкогольных напитков могут повышать метаболизм доксициклина в печени и, тем самым, сокращать период полувыведения. Это может приводить к появлению субтерапевтических концентраций доксициклина. Следует рассмотреть возможность повышения суточной дозы доксициклина.

Сообщалось о летальных случаях в результате развития почечной токсичности при одновременном применении тетрациклинов и метоксифлурана.

Доксициклин может увеличивать концентрацию циклоспорина в плазме крови; следует проводить тщательный мониторинг при одновременном применении.

Показано, что доксициклин усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины. При сочетанном применении данных лекарственных средств требуется пристальный контроль уровней сахара в крови. При необходимости требуется снижение дозы производных сульфонилмочевины.

При применении доксициклина незадолго до начала, в процессе либо после курса ретиноидов (например, ацитретина, изотретиноина) существует риск развития обратимой внутричерепной гипертензии в результате взаимного усиления действия препаратов. Поэтому рекомендуется избегать совместного применения доксициклина и ретиноидов.

Тетрациклины могут влиять на показатель глюкозы в моче.

Влияние на результаты лабораторных анализов: возможно ложное повышение концентраций катехоламинов в моче в результате влияния на результаты теста с флуоресцеином.



Меры предосторожности

Доксициклин может иметь негативное влияние на развитие необратимому изменению цвета. Таким образом, доксициклин противопоказан детям младше 8 лет (см. раздел «Противопоказания»). Лечение доксициклином детей в возрасте от 8 до 12 лет можно рассматривать только в случае, когда все остальные варианты неэффективны или противопоказаны.

Сообщалось о случаях развития эзофагита или язвы пищевода у пациентов, получавших лекарственные средства тетрациклинового ряда, включая доксициклин в таблетках или капсулах. Для предотвращения такого рода нежелательных явлений таблетки следует принимать, запивая достаточным количеством воды (см. раздел «Способ применения и дозы»). Таблетки следует принимать в положении сидя или стоя.

У пациентов, получавших доксициклин, были отмечены тяжёлые реакции со стороны кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром). При возникновении тяжёлых реакций со стороны кожи следует сразу же отменить доксициклин и назначить соответствующую терапию.

В некоторых случаях возможна светочувствительность, проявляющаяся в чрезмерной реакции на солнечный свет. Пациентам, подвергающимся воздействию прямых солнечных лучей либо ультрафиолетовому облучению, рекомендуется прервать терапию при первых признаках кожной эритемы.

Антиметаболический эффект тетрациклинов может привести к повышению уровня остаточного азота мочевины крови. В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что при применении доксициклина этого не происходит.

Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с печёночной недостаточностью отсутствуют. Доксициклин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени или у пациентов, применяющих потенциально гепатотоксические лекарственные препараты.

Существует возможность перекрестной устойчивости и гиперчувствительности с другими препаратами тетрациклинового ряда.

Прием антибиотиков может вызывать избыточный рост нечувствительных организмов, включая грибы рода *Candida*. При подозрении на развитие вторичной инфекции применение антибиотиков следует прекратить и начать надлежащую терапию.

У пациентов, у которых в процессе лечения возникают такие симптомы, как сильная диарея с лихорадкой, может быть диагностирован псевдомембранозный колит либо стрептококковый энтерит, что требует назначения необходимой терапии. В такой ситуации недопустимо применение ингибиторов кишечной перистальтики.

У детей грудного возраста, получавших тетрациклины, была отмечена доброкачественная внутричерепная гипертензия. Доксициклин противопоказан детям младше 8 лет (см. раздел «Противопоказания»). У взрослых отмечались случаи доброкачественной внутричерепной гипертензии с симптомами раздражения оболочек головного мозга и отёком зрительного нерва. Это может сопровождаться головной болью, затуманиванием зрения, двоением в глазах, тошнотой, рвотой, пульсирующим звоном в ушах, головокружением, ретробульбарной болью и фотопсией. Перечисленные симптомы носят обратимый характер и, как правило, исчезают через несколько дней либо недель после прекращения терапии.

Тетрациклины могут увеличивать протромбиновое время, назначение тетрациклинов у пациентов с коагулопатиями должно тщательно контролироваться.

При длительной терапии необходимо периодическое лабораторное обследование систем органов, включая проверку гемапоэтической, почечной и печёночной функций. В случае, если показатели выходят за пределы нормы, терапию следует отменить.

При длительном применении тетрациклинов сообщается о случае микроскопического чёрно-бурого окрашивания щитовидной железы. В единичном изученном случае не сообщалось о нарушении функции щитовидной железы.

Длительное применение тетрациклинов может привести к дефициту витамина В по причине уничтожения бактерий, вырабатывающих витамин В.

Препарат противопоказан пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение абсорбции глюкозы-галактозы.

Для предотвращения диспепсических явлений рекомендуется принимать препарат во время еды.

У некоторых пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными патогенными спирохетами, вскоре после начала применения доксициклина может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера, проявляющаяся лихорадкой, ознобом, головной и мышечной болью, кожной сыпью. Пациентов необходимо успокоить, что возникновение этой реакции является последствием антибиотикотерапии указанных инфекционных заболеваний, и как правило, проявления этой реакции исчезают самопроизвольно.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

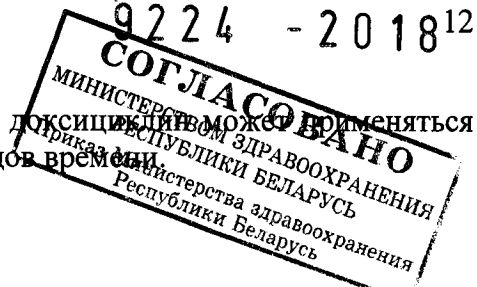
Беременность

На настоящий момент исследования применения доксициклина среди большого количества беременных женщин во время первого триместра не показали увеличения риска развития врождённых дефектов. Приём тетрациклинов во время второго и третьего триместров ведёт к постоянному изменению цвета молочных зубов у ребёнка и может замедлять рост костей. Результаты исследований на животных показали репродуктивную токсичность с отсутствием тератогенного действия (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). В целях предосторожности следует избегать применения доксициклина во время первого триместра беременности. Доксициклин противопоказан во время второго и третьего триместров беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Лактация

Следует избегать приёма доксициклина во время лактации. Тетрациклины выделяются с молоком матери; теоретически в случае приёма матерью препарата у новорождённых/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, может изменяться

цвет зубов и замедляться рост костей. Таким образом, доксициклин может применяться кормящими матерями только в течение коротких периодов времени.



Фертильность

При введении доксициклина самцам и самкам крыс линии Спрег-Доули наблюдался отрицательный эффект на фертильность и репродуктивную функцию (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Данные о действии доксициклина на фертильность человека отсутствуют.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Доксициклин оказывает умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

В случае развития головокружения, нечеткости зрения или двоения в глазах, управление автотранспортом или механизмами не рекомендуется. (см. раздел «Побочное действие», нарушения со стороны нервной системы).

Упаковка

Таблетки диспергируемые 100 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

5 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе (заявителе)

Владелец регистрационного удостоверения (заявитель)

Астеллас Фарма Юроп Б.В.,

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

Производитель

ЗАО «ЗиО-Здоровье»

142103, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2,

Российская Федерация

Телефон: +7 (495) 642-05-42

Факс: +7 (495) 642-05-43

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское представительство Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды:

109147 Москва, ул. Марксистская, д. 16

Телефон: +7 (495) 737-07-55, +7 (495) 737-07-56

Факс: +7 (495) 737-07-67