

## **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).

*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 застосування. 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.

#### 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 трахоми, не завжди елімінується, що підтверджується при проведенні імунофлуоресцентного 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**

*Солі заліза, пероральні препарати цинку, вісмуту, алюмінієві, кальцієві, магнієві антациди та інші препарати, що містять ці катіони (в т.ч. магнієвмісні проносні, сульфат), холестирамін, коlestипол, каолін,*

*активоване вугілля, засоби, що підвищують рН шлунка (в т.ч. натрію гідрокарбонат, H<sub>2</sub>-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).

- через вміст карбонату магнію може вплинути на поглинання доксицикліну.

*Похідні сульфонілсечовини:* посилення їх гіпоглікемічного ефекту.

*Курареподібні засоби:* доксициклін потенціює їх ефект.

*Пеніциліни, цефалоспорини, 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 щодо застосування**

*Порушення функції печінки*. Доксициклін 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 доксициклін, повідомлялося вкрай рідко.

*Порушення функції нирок*. Екскреція доксицикліну 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 доксицикліну 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 доксицикліну не спричиняє антианаболічного ефекту у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Немає необхідності в корекції дози при порушенні функції нирок.

*Тяжкі шкірні реакції.* При застосуванні доксицикліну були зареєстровані такі тяжкі шкірні реакції, як ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром (медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами) (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування доксицикліну 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 доксициклін. Під час лікування доксицикліном 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. доксицикліном, має бути негайно припинено при перших ознаках еритеми на шкірі. Були повідомлення про виникнення фотооніхолізму у пацієнтів, які приймали доксициклін (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 доксицикліном рекомендується застосовувати протигрибкові препарати.

*Псевдомембранозний коліт/антибіотик-асоційована діарея.* Надходили повідомлення про розвиток псевдомембранозного коліту при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи доксициклін. 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 транзиторний 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 спричиняти 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 самотійно 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.

### **Особливості щодо застосування**

*Порушення функції печінки.* Доксициклін 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 доксициклін, повідомлялося вкрай рідко.

*Порушення функції нирок.* Екскреція доксицикліну 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 доксицикліну 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 доксицикліну не спричиняє антианаболічного ефекту у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Немає необхідності в корекції дози при порушенні функції нирок.

*Тяжкі шкірні реакції.* При застосуванні доксицикліну були зареєстровані такі тяжкі шкірні реакції, як ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром (медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами) (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування доксицикліну 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 доксициклін. Під час лікування доксицикліном 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. доксицикліном, має бути негайно припинено при перших ознаках еритеми на шкірі. Були повідомлення про виникнення фотооніхолізму у пацієнтів, які приймали доксициклін (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 доксицикліном рекомендується застосовувати протигрибкові препарати.

**Псевдомембранозний коліт/антибіотик-асоційована діарея.** Надходили повідомлення про розвиток псевдомембранозного коліту при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи доксициклін. 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 транзиторний 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 спричиняти 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 самотійно 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. Доксициклін може бути препаратом вибору для пацієнтів літнього віку, оскільки його застосування менш пов'язане з розвитком подразнення та виразками 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.*

Доксициклін 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, доксициклін 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 ефекти**

*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 одиофагію, біль у грудях і дисфагію. Коліт, викликаний мікроорганізмом *Clostridium difficile*, ентероколіт, запальні ураження (з моніліальним 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.