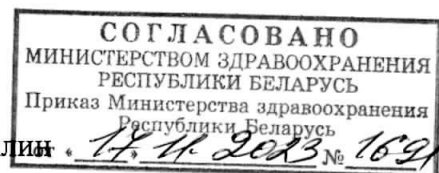


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Юнидокс Солютаб, 100 мг, таблетки диспергируемые.

Международное непатентованное наименование: доксициклин.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Одна диспергируемая таблетка Юнидокс Солютаб содержит 100 мг доксициклина (в виде доксициклина моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе препарата:

Лактоза моногидрат

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, от светло-желтого или серо-желтого до коричневого с вкраплениями цвета, с гравировкой «173» (код таблетки) на одной стороне и риской на другой.

Таблетки Юнидокс Солютаб нельзя делить; риска нанесена на таблетку только для эстетического эффекта и не предназначена для разделения таблетки на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Доксициклин показан для лечения инфекционных заболеваний у взрослых и детей (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.1):

- Внебольничная пневмония легкой 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 (ВЛГ), 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*;

Доксициклин может применяться для профилактики малярии.

Профилактику малярии следует проводить в соответствии с действующими рекомендациями, поскольку резистентность представляет собой постоянно меняющуюся проблему.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

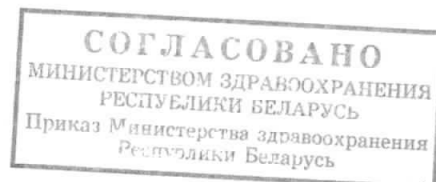
4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Дети в возрасте от 12 до 18 лет:

Обычная доза доксициклина для лечения острых инфекций у взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 лет составляет 200 мг в первый день (однократно или в несколько приемов) с последующей поддерживающей дозой 100 мг в сутки. При лечении более тяжелых инфекций следует назначать 200 мг в день на протяжении всего курса лечения.



Дети в возрасте от 8 до 12 лет (см. также раздел 4.4)

Использование доксициклина для лечения острых инфекций у детей в возрасте от 8 до 12 лет должно быть тщательно обосновано в ситуациях, когда другие препараты недоступны, могут быть неэффективны или противопоказаны. В таких обстоятельствах дозы для лечения острых инфекций составляют:

Для детей с массой тела 45 кг и менее — начальная доза 4,4 мг/кг массы тела (однократная или в 2 приема) с поддерживающей дозой 2,2 мг/кг массы тела (однократная или в 2 приема). При лечении более тяжелых инфекций следует принимать до 4,4 мг/кг массы тела на протяжении всего курса лечения.

Для детей с массой тела более 45 кг — следует принимать дозу для взрослых.

Дети в возрасте от 0 до 8 лет:

Доксициклин не следует назначать детям младше 8 лет из-за риска изменения цвета зубов (см. разделы 4.4 и 4.8)

Взрослые:

Доза для взрослых составляет 200 мг в первый день лечения. Начальную дозу следует принимать за один прием. В последующие дни по 100 мг в сутки. Для лечения внутриклеточных и серьезных инфекций дозу следует повысить до 100 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность лечения

Доксициклин следует применять не менее 24–48 часов после исчезновения симптомов инфекции и лихорадки.

Лечение бета-гемолитической стрептококковой инфекции (*S.pyogenes*) следует проводить не менее 10 дней, чтобы предотвратить развитие острого артрита или гломерулонефрита.

Особенности дозирования при некоторых инфекционных заболеваниях

Неосложненный уретрит, вызванный *Chlamydia trachomatis*, эндоцервикальные или ректальные инфекции у взрослых, негонококковый уретрит, вызванный *Ureaplasma urealyticum*: 200 мг в сутки в течение 7 дней.

Первичный и вторичный сифилис: 200 мг в сутки в течение не менее 14 дней.

Венерическая лимфогранулема (ВЛГ): 200 мг в сутки в течение 21 дня.

Болезнь Лайма: 200 мг в сутки в течение 10–21 дня (ранняя стадия заболевания); до 1 месяца в случае возникновения более поздних симптомов заболевания.

9224 - 2023

Сибирская язва (ингаляционная форма, после экспозиции):

- Постконтактная профилактика: 100 мг два раза в сутки в течение 60 дней.
- Кожная форма сибирской язвы: 100 мг два раза в сутки в течение 60 дней.
- Легочная/желудочно-кишечная форма сибирской язвы: первоначально 100 мг два раза в сутки в составе комбинированной терапии, общая продолжительность лечения 60 дней.

Малярия, вызванная хлорохинрезистентным *Plasmodium falciparum*:

- Взрослые: 200 мг в сутки не менее 7 дней.

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

Если рекомендуемая доза этого препарата недоступна, можно использовать альтернативные препараты, содержащие доксициклин в меньшей дозировке.

Профилактика:

Взрослые: 100 мг один раз в сутки. Прием начинают за 1–2 дня до отправления в эндемичный по малярии район. Препарат принимают ежедневно на протяжении всего пребывания и продолжают в течение 4 недель после возвращения из эндемичного района. Противомаларийные препараты рекомендуется принимать в соответствии с национальными и международными рекомендациями (ВОЗ) по лечению и профилактике малярии.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Исследования не выявили значимых различий в периоде полувыведения доксициклина из плазмы крови (приблизительно 20 часов) у лиц с нормальной функцией почек и у лиц с тяжелой почечной недостаточностью. Поэтому у пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Доксициклин у пациентов с печеночной недостаточностью следует использовать с осторожностью (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста: дозы как для взрослых.

Способ применения

Таблетки диспергируемые предназначены только для приема внутрь.

Таблетку следует поместить в стакан с водой, а затем хорошо перемешать до получения однородной смеси. Смесь следует сразу же проглотить. Рекомендуется принимать препарат во время еды. Препарат принимают в положении сидя или стоя, задолго до сна, что снижает вероятность развития эзофагита и язв пищевода. Препарат нельзя принимать непосредственно перед сном.

Риска нанесена на таблетку только для эстетического эффекта и не предназначена для деления таблетки на равные дозы.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, упомянутых в разделе 6.1;
- Гиперчувствительность к другим тетрациклинам;
- Беременность. Прием доксициклина в период беременности противопоказан. Риск, связанный с применением тетрациклинов в период беременности, является следствием их влияния на зубную и костную ткань плода (информацию относительно использования в период развития зубов см. в разделе 4.4).
- Кормление грудью. Тетрациклины выделяются с грудным молоком и, следовательно, прием доксициклина противопоказан женщинам в период лактации (информацию относительно приема в период развития зубов см. в разделе 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при приеме

Серьезные кожные нежелательные реакции

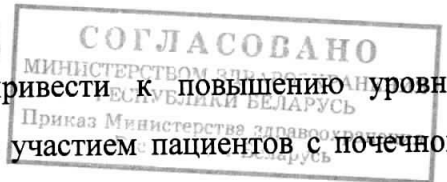
У пациентов, получавших доксициклин, были зарегистрированы серьезные кожные реакции, такие как эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел 4.8). При возникновении серьезных кожных реакций следует немедленно прекратить прием доксициклина и назначить соответствующее лечение.

Фоточувствительность

В некоторых случаях возможно появление светочувствительности, проявляющейся в чрезмерной реакции на солнечный свет. Пациентам, подвергающимся воздействию прямых солнечных лучей либо ультрафиолетовому облучению, рекомендуется прервать лечение при первых признаках кожной эритемы.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

9224 - 2023



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

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют. Доксициклин следует принимать с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени или у пациентов, принимающих потенциально гепатотоксические лекарственные препараты.

Избыточный рост микроорганизмов

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

Применение антибиотиков может привести к избыточному росту нечувствительных к ним микроорганизмов, включая грибы рода *Candida*. При подозрении на развитие вторичной инфекции применение антибиотиков следует прекратить и провести соответствующее лечение.

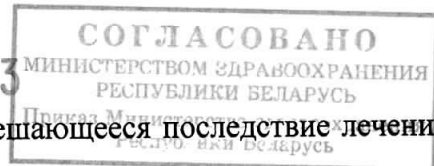
У пациентов, у которых в процессе лечения возникают такие симптомы, как сильная диарея с лихорадкой, может быть диагностирован псевдомембранозный колит или стафилококковый энтерит, что требует назначения соответствующей терапии. В такой ситуации недопустимо применение ингибиторов перистальтики кишечника.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия

У детей грудного возраста, получавших тетрациклины, была отмечена доброкачественная внутричерепная гипертензия. У взрослых отмечались случаи доброкачественной внутричерепной гипертензии с симптомами раздражения оболочек мозга и отеком зрительного нерва. Это может сопровождаться головной болью, затуманенным зрением, 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 или недель после прекращения терапии.

Реакция Яриша-Герксгеймера

У некоторых пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными патогенными спирохетами, вскоре после начала лечения доксициклином может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера, проявляющаяся лихорадкой, ознобом, головной и мышечной болью, кожной сыпью.



Пациентам следует объяснить, что это обычно саморазрешающееся последствие лечения антибиотиками инфекций, вызванных спирохетами.

Эзофагит:

Сообщалось о случаях эзофагита и изъязвления пищевода у пациентов, получавших капсульные или таблетированные формы препаратов тетрациклинового класса, включая доксициклин. Большинство этих пациентов принимали лекарства непосредственно перед сном или во время сна, или недостаточное количество жидкости. Для предотвращения такого рода нежелательных реакций таблетки следует принимать, запивая достаточным количеством воды (см. раздел 4.2). Таблетки следует принимать в положении сидя или стоя.

Порфирия

Имеются редкие сообщения о порфирии у пациентов, получавших тетрациклины.

Венерические заболевания

При лечении венерических заболеваний при подозрении на сопутствующий сифилис следует использовать соответствующие диагностические процедуры, включая исследования в темном поле. Во всех таких случаях следует ежемесячно проводить серологические тесты в течение не менее четырех месяцев.

Миастения гравис

Из-за потенциального риска слабой нервно-мышечной блокады следует соблюдать осторожность при назначении тетрациклинов пациентам с миастенией.

Системная красная волчанка (СКВ)

Тетрациклины могут вызывать обострение СКВ (см. раздел 4.8).

Метоксифлуран

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении тетрациклинов с метоксифлураном (см. раздел 4.5).

Тетрациклины могут увеличивать протромбиновое время, поэтому следует проводить тщательный мониторинг применения тетрациклина у пациентов с коагулопатиями.

При длительной терапии необходимо периодически проводить лабораторный контроль показателей крови, функции почек и печени. В случае, если показатели выходят за пределы нормы, терапию следует прекратить.

Имеются сообщения о том, что при длительном приеме тетрациклинов микроскопически было выявлено коричнево-черное прокрашивание ткани щитовидной железы. В данном

единичном рассмотренном случае не сообщалось о нарушениях функции щитовидной железы.

Длительный прием тетрациклинов может привести к дефициту витамина В по причине уничтожения бактерий, вырабатывающих витамин В.

Дети

Использование препаратов класса тетрациклинов в период развития зубов (вторая половина беременности; младенчество и детский возраст до 8 лет) может вызвать необратимое изменение цвета зубов (желто-серо-коричневый). Эта нежелательная реакция чаще встречается при длительном приеме препаратов, но наблюдалась и после повторных краткосрочных курсов лечения. Также сообщалось о случаях гипоплазии эмали. Доксициклин следует принимать у пациентов детского возраста младше 8 лет только в том случае, если потенциальная польза будет превышать риск при тяжелых или угрожающих жизни состояниях (например, пятнистая лихорадка Скалистых гор), и когда отсутствуют альтернативные методы лечения.

Хотя риск окрашивания постоянных зубов у детей в возрасте от 8 до 12 лет встречается редко, следует тщательно обосновать использование доксициклина в ситуациях, когда другие препараты недоступны, их эффективность маловероятна или они противопоказаны.

Вспомогательные вещества

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

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Абсорбция доксициклина может подавляться образованием биологически неактивных хелатных комплексов с ионами металлов, которые содержатся в антацидах, солях железа и солях висмута, в препаратах, содержащих цинк. Следует избегать одновременного приема с антацидами, содержащими алюминий, кальций либо магний, препаратами железа либо висмута (имеются в виду препараты для приема внутрь), а также препаратами, содержащими цинк. Активированный уголь и ионнообменные препараты (колестирамин)



могут снижать всасывание доксициклина. Следовательно, такие препараты следует принимать через 2–3 часа после приема доксициклина.

Квинаприл может снижать абсорбцию доксициклина из-за высокого содержания магния в лекарственных препаратах, содержащих квинаприл.

Лекарственные препараты, повышающие pH содержимого желудка, могут отрицательно влиять на абсорбцию тетрациклинов, которые лучше растворяются в кислой среде, чем в щелочной.

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

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

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

Сообщалось о летальных случаях в результате развития почечной токсичности при одновременном приеме тетрациклинов и метоксифлурана (см. раздел 4.4).

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

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

При приеме доксициклина незадолго до начала, в процессе или после курса ретиноидов (например, ацитретина, изотретиноина), существует риск развития обратимой лекарственной внутричерепной гипертензии в результате взаимного усиления действия препаратов. Поэтому рекомендуется избегать совместного приема доксициклина и ретиноидов (см. раздел 4.4).

Одновременное применение тетрациклиновых антибиотиков и пероральных контрацептивов связано с несколькими случаями беременности или прорывных кровотечений.

Тетрациклины могут влиять на показатель уровня глюкозы в моче.

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

4.6 Фертильность, беременность, лактация

Беременность

В настоящее время исследования по применению доксициклина у большого количества женщин в первом триместре беременности не выявили повышенного риска врожденных пороков развития. Прием тетрациклинов во втором и третьем триместрах беременности приводит к постоянному изменению цвета молочных зубов у потомства и может замедлить рост костей. Исследования на животных выявили токсическое действие препарата на репродуктивную функцию, но не тератогенный эффект (см. раздел 5.3). Тетрациклины проникают через плацентарный барьер. В качестве меры предосторожности прием доксициклина противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3).

Кормление грудью

Тетрациклины экскретируются в грудное молоко и, поэтому, прием доксициклина в период лактации противопоказан (см. раздел 4.3).

Фертильность

Прием доксициклина у самцов и самок крыс линии Спрег-Дули оказывал негативное влияние на фертильность и репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). Данные о влиянии доксициклина на фертильность человека отсутствуют.



4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

В случае развития головокружения, нечеткости зрения или двоения в глазах управление автотранспортом или механизмами не рекомендуется (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Ниже перечислены нежелательные реакции в соответствии с классификацией систем/органов MedDRA и частотой возникновения. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

У пациентов, получавших препараты тетрациклинового ряда, включая доксициклин, наблюдались следующие нежелательные реакции:

Инфекции и инвазии

Часто: вагинит, кандидоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия.

Частота неизвестна: удлинение протромбинового времени (см. разделы 4.4 и 4.5).

Нарушения со стороны иммунной системы

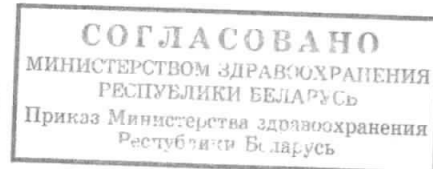
Редко: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Очень редко: реакция гиперчувствительности (в том числе анафилактический шок, анафилаксия, анафилактоидная реакция, анафилактоидная пурпура, артериальная гипотензия, перикардит, ангионевротический отек, обострение красной волчанки (см. раздел 4.4), одышка, сывороточная болезнь, периферические отеки, тахикардия и крапивница).

Частота неизвестна: реакция Яриша-Герксгеймера (см. раздел 4.4).

Эндокринные нарушения

Редко: изменение цвета ткани щитовидной железы на коричнево-черный (при длительном применении) (см. раздел 4.4).



Нарушения метаболизма и питания

Редко: анорексия.

Частота неизвестна: порфирия

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль.

Очень редко: выбухание родничка, тревожность, доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга) (см. раздел 4.4).

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, черный язык, стоматит, аногенитальное воспаление (с избыточным ростом грибов).

Нечасто: рвота, диарея, глоссит.

Редко: энтероколит (включая стафилококковый энтерит), панкреатит, супрессия бактерий, вырабатывающих витамин В (см. раздел 4.4), дисфагия, диспепсия, боль в животе.

Очень редко: псевдомембранозный колит (с чрезмерным ростом *Clostridium difficile*, см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: эзофагит, язва пищевода (см. раздел 4.4), гипоплазия зубной эмали (как результат длительного лечения тетрациклинами), нарушение развития зубов, изменение цвета зубов (сообщалось об обратимом и поверхностном изменении цвета постоянных зубов при применении доксициклина) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: нарушение функций печени, гепатотоксичность с преходящим повышением ферментов печени, гепатит, желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

9224 - 2023



Нечасто: сыпь, включая макулопапулезную и эритематозную, фоточувствительность (см. раздел 4.4).

Редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница, эксфолиативный дерматит, гиперпигментация кожи (при длительном приеме доксициклина).

Частота неизвестна: фотоонихолизис (отделение ногтя от ногтевого ложа, которое иногда приводит к полному отслоению ногтя после пребывания на солнце), фиксированная лекарственная сыпь*.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: нарушение развития костной ткани.

Редко: артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: повышение уровня мочевины в крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: раздражение кожи.

Нечасто: носовые кровотечения.

* нарушение со стороны кожи, возникающее в результате гиперчувствительности к определенному лекарственному средству, характеризующееся резко очерченной приподнятой областью покраснения, а иногда, и наличием волдырей.

Описание отдельных нежелательных реакций

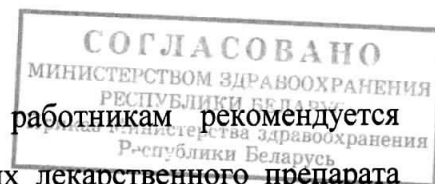
Доброкачественная внутричерепная гипертензия

В сочетании с тетрациклинами, включая доксициклин, сообщалось о доброкачественной внутричерепной гипертензии с возможными симптомами головной боли, рвоты, нарушения зрения, включая нечеткость зрения, скотому, диплопию, или необратимую потерю зрения. Проявление клинических симптомов, включая головную боль или нарушения зрения, должно указывать на возможный диагноз внутричерепной гипертензии. При подозрении на повышение внутричерепного давления во время лечения тетрациклинами прием препарата следует отменить.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения

9224 - 2023



«польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата (включая сообщения об отсутствии эффективности) напрямую в национальную базу сбора данных о нежелательных реакциях (эффектах) на лекарственные препараты:

Республика Беларусь

220037 г. Минск, пер Товарищеский 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора +375(17) 242 00 29, факс +375(17) 242 00 29

Эл. почта rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Передозировка может вызвать раздражение и изъязвление слизистой пищевода, сопровождающееся болью за грудиной, дисфагией и эзофагитом. Такая реакция обусловлена тем, что таблетки могут прилипать к стенкам пищевода, что устраняется приемом 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 или слабительный препарат. Гемодиализ не влияет на выведение доксициклина. Проводят симптоматическое лечение с контролем водно-электролитного баланса.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

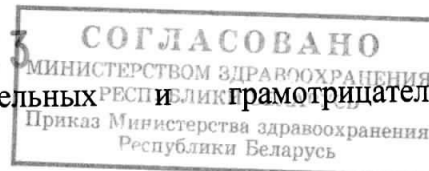
5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Тетрациклины.

Код АТХ: J01AA02

Механизм действия

Доксициклин ингибирует синтез бактериальных протеинов путем связывания с 30S-субъединицей рибосомы. Доксициклин проявляет бактериостатическую активность в



отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

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* оказались устойчивыми к тетрациклинам. Поэтому тетрациклины не должны использоваться для лечения стрептококковых инфекций, если не будет получено подтверждения чувствительности микроорганизма. Для лечения инфекций верхних дыхательных путей, вызванных бета-гемолитическими стрептококками группы А (а также для профилактики острого ревматизма), предназначены другие лекарственные препараты.

Перекрестная резистентность

Перекрестная резистентность в группе тетрациклинов является нормой.

Тесты на чувствительность

Используя стандартизованные методы для определения значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), для доксициклина со стороны EUCAST (версия 13.0 от 01.01.2023, www.eucast.org) установлены следующие критерии:

Staphylococcus spp.: $S \leq 1$ мг/л, $R > 1$ мг/л

Streptococcus group A, B, C, G: $S \leq 1$ мг/л, $R > 1$ мг/л

Streptococcus pneumoniae: $S \leq 1$ мг/л, $R > 1$ мг/л

Haemophilus influenzae: $S \leq 1$ мг/л, $R > 1$ мг/л

Moraxella catarrhalis: $S \leq 1$ мг/л, $R > 1$ мг/л

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

9224 - 2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Микроорганизмы, как правило, чувствительные к доксициклину

Грамположительные аэробные микроорганизмы:

- *Bacillus cereus*
- *Bacillus anthracis*
- *Staphylococcus aureus*

Грамотрицательные аэробные микроорганизмы:

- *Brucella spp.*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Vibrio cholerae*
- *Yersinia pestis*

Прочие:

- *Borrelia burgdorferi*
- *Bartonella spp.*
- *Burkholderia pseudomallei*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Chlamydophila psittaci*
- *Coxiella burnetii*
- *Francisella tularensis*
- *Leptospira spp.*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Rickettsia spp.*
- *Treponema pallidum*
- *Ureaplasma urealyticum*

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость

Грамположительные аэробные микроорганизмы:

- *Enterococcus spp.*
- *Streptococcus pneumoniae*

Грамотрицательные аэробные микроорганизмы

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella spp.*
- *Pasteurella multocida*

Анаэробные бактерии:

Propionibacterium acnes

Микроорганизмы, резистентные в силу своей природы

Грамотрицательные аэробные микроорганизмы:

- *Acinetobacter spp.*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Pseudomonas spp.*
- *Serratia spp.*

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 течение 30 дней, начиная с 1-

го дня воздействия патогена. Все 9 резус-макак, получавших доксициклин в сочетании с человеческой противосибиреязвенной вакциной в 1-й и 15-й 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 приниматься (прием внутрь) для профилактики малярии. Лечащий врач должен руководствоваться действующими национальными и/или международными консенсусными документами в отношении химиопрофилактики малярии.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

Средний уровень доксициклина в плазме от 2,6–3,0 мг/л достигается через 2 часа и снижается примерно до 1,5 мг/л через 24 часа.

Распределение

Доксициклин связывается с белками примерно на 90%.

Объем распределения равен 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

9224 - 2023



концентрации в крови матери. Концентрация в грудном молоке достигает 30-40 % от сывороточной концентрации.

Биотрансформация

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

Элиминация

Период полувыведения доксициклина составляет примерно 20 часов. Более 40 % абсорбированного доксициклина выводится почками посредством клубочковой фильтрации. Препарат также выводится через кишечник в виде неактивных форм (хелатов).

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Выведение доксициклина почками составляет около 40 % через 72 часа у лиц с нормальной функцией почек. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) данный показатель может быть снижен до 1–5 % через 72 часа. Исследования показали отсутствие существенной разницы в периоде полувыведения доксициклина в плазме 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.

Дети и подростки от 2 до 18 лет

Популяционный фармакокинетический анализ разрозненных данных о концентрации доксициклина в зависимости от времени после стандартного внутривенного (в/в) и перорального дозирования у 44 детей (в возрасте 2-18 лет) показал, что аллометрически масштабированный клиренс (CL) доксициклина у детей в возрасте от ≥ 2 до ≤ 8 (медиана

[диапазон] 3,58 [2,27 – 10,82] л/ч/70 кг, N=11) существенно не отличался от педиатрических пациентов в возрасте от 8 до 18 лет (3,27 [1,11 – 8,12] л/ч/70 кг, N=33). У детей с массой тела ≤ 45 кг нормализованная по массе тела величина CL доксициклина в возрасте от ≥ 2 до ≤ 8 (медиана [диапазон] 0,071 [0,041 – 0,202] л/кг/ч, N=10) существенно не отличалась от таковой у детей в возрасте от 8 до 18 лет (0,081 [0,035 – 0,126]) л/кг/ч, N=8). У детей с массой тела > 45 кг не наблюдалось клинически значимых различий нормированного по массе тела CL доксициклина между лицами в возрасте от 2 до 8 лет (0,050 л/кг/ч, N=1) и лицами в возрасте от 8 до 18 лет (0,044 [0,014 – 0,121] л/кг/ч, N=25). Клинически значимой разницы в CL между пероральным и внутривенным дозированием не наблюдалось в небольшой группе пациентов педиатрического возраста, получавших только пероральный (N=19) или внутривенный (N=21) препарат.

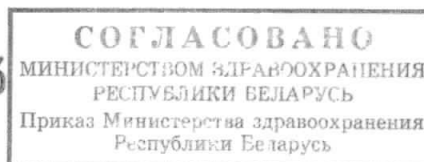
5.3 Данные доклинической безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые после введения многократных доз у животных, включали гиперпигментацию ткани 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 и 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 плацентарный барьер, и данные литературы показывают, что тетрациклины могут проявлять токсический эффект на развивающийся плод (изменение цвета зубов и замедление роста плода).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**6.1 Перечень вспомогательных веществ**

целлюлоза микрокристаллическая

сахарин (E954)

гипролоза (низкозамещенная) (E463)

гипромеллоза (E464)

кремния диоксид коллоидный (безводный) (E551)

магния стеарат (E572)

лактоза моногидрат

6.2 Несовместимость

Нет существенных данных.

6.3 Срок годности

5 лет. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки диспергируемые 100 мг.

10 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги.

1 блистер с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет специальных указаний

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

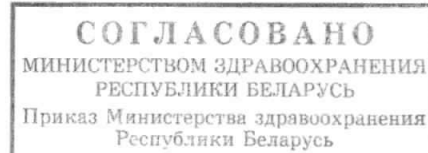
ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ, Германия

(Цигельхоф, 24, 17489 Грайфсвальд, Германия) /

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Germany

9224 - 2023

(Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Germany)

**7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Совместное закрытое акционерное общество «МЕДВАКС»

220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, 29А-27

Телефон: +375 17 387-02-02

Факс: +375 17 387-02-09

Электронный адрес: pv@medvax.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**