

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ВІБРАМІЦИН® Д
(VIBRAMUSIN® D)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 106,045 мг доксицикліну моногідрату, що еквівалентно 100 мг доксицикліну;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Тетрацикліни. Код АТС J01A A02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат застосовується для лікування різноманітних інфекцій, спричинених чутливими штамами грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, та деякими іншими мікроорганізмами, а саме:

- Інфекції дихального тракту: пневмонія та інші захворювання нижніх дихальних шляхів, спричинені чутливими штамами *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae* та ін. Пневмонія, спричинена *Mycoplasma pneumoniae*. Лікування хронічних бронхітів, синуситів.

- Інфекції сечовивідного тракту: інфекції, спричинені чутливими штамами виду *Klebsiella*, *Enterobacter*, а також бактеріями *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* та ін.

- Хвороби, 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. Вібраміцин® Д є альтернативним препаратом для лікування гонореї та сифілісу.

- Інфекції шкіри: акне при необхідності застосування антибіотикотерапії.

Оскільки Вібраміцин® Д відноситься до групи тетрациклінових антибіотиків, його можна застосовувати при інфекціях, спричинених мікроорганізмами, чутливими до тетрациклінів, а саме:

- Офтальмологічні інфекції: інфекції, спричинені чутливими бактеріями *gonococci*, *staphylococci* та *Haemophilus influenza*. Інфекція, що спричинює трахому, не завжди елімінується, що підтверджується при проведенні імунофлуоресцентного аналізу. Для лікування паратрахоми Вібраміцин® Д можна застосовувати як монотерапію чи в комбінації з іншими лікарськими засобами.

- Рикетсійні інфекції: плямиста гарячка скелястих гір, група висипних тифів, гарячка Ку, ендокардит, спричинений *Coxiella*, кліщова гарячка.

- Інші інфекції: орнітоз, бруцельоз (при застосуванні у комбінації із стрептоміцином), холера, бубонна чума, епідемічний зворотний тиф; кліщова зворотна гарячка; туляремія, меліоїдоз, тропічна малярія, резистентна до хлороквіну, та гострий кишковий амебіаз (при застосуванні у комбінації з амебіцидом).

Вібраміцин® Д є альтернативним препаратом для лікування лептоспірозу, газової гангрени та правця.

Вібраміцин® Д показаний для профілактики наступних станів: японська річкова лихоманка, діарея мандрівника (спричинена ентеротоксичною *Escherichia coli*), лептоспіроз, малярія.

Профілактика малярії повинна проводитися відповідно до діючої практики через можливість розвитку резистентності.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до доксицикліну, до будь-якої з допоміжних речовин препарату або до тетрациклінів.

Період вагітності або годування груддю (див. також розділ “Застосування у період вагітності або годування груддю”).

Дитячий вік до 12 років (див. також розділ “Діти”).

Спосіб застосування та дози.

Вібраміцин® Д призначений тільки для перорального застосування.

Препарат застосовують у вигляді суспензії, яку отримують, додаючи до таблетки невелику кількість води. Суспензію слід випити у положенні сидючи чи стоячи, задовго перед сном, для зниження ризику розвитку подразнення чи виразок стравоходу. При виникненні подразнення стравоходу препарат слід застосовувати під час їди (в тому числі молока). Дослідження показують, що одночасне вживання їжі (в тому числі молока) не впливає на всмоктування препарату.

Дорослі. Звичайна доза препарату Вібраміцин® Д для дорослих для лікування гострих інфекцій становить 200 мг у перший день лікування (за 1 прийом або по 100 мг кожні 12 годин) та 100 мг на добу у наступні дні. При лікуванні тяжких інфекцій слід застосовувати препарат у дозі 200 мг на добу протягом усього періоду лікування.

Перевищення рекомендованої дози може призвести до збільшення частоти розвитку побічних реакцій. Терапія повинна продовжуватися протягом 24-48 годин після зникнення симптомів захворювання та гарячки.

При стрептококових інфекційних захворюваннях застосування препарату слід продовжувати протягом 10 днів для попередження розвитку ревматичної гарячки або гломерулонефриту.

Діти. Для дітей віком старше 12 років з масою тіла до 45 кг рекомендована доза становить 4,4 мг/кг маси тіла (в перший день лікування рекомендовану дозу застосовують за 1 або за 2 прийоми), в наступні дні доза становить 2,2 мг/кг маси тіла (за 1 або за 2 прийоми); при більш тяжких інфекційних захворюваннях може бути призначено до 4,4 мг/кг маси тіла.

Дітям з масою тіла більше 45 кг призначається звичайна доза для дорослих.

Застосування препарату для лікування окремих інфекцій.

- Акне: рекомендована доза становить 50 мг на добу разом з їжею (в тому числі з рідиною) протягом 6-12 тижнів.

- Хвороби, що передаються статевим шляхом: для лікування таких захворювань як неускладнені гонококові інфекції (виняток – аноректальні інфекції у чоловіків), неускладнені уретральні і ендоцервікальні інфекції та інфекції прямої кишки, спричинені *Chlamydia trachomatis*, негонококові уретрити, спричинені *Ureaplasma urealyticum* рекомендована доза становить 100 мг двічі на добу протягом 7 днів.

Для лікування гострого епідидимоорхіту, спричиненого *Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhea*, препарат слід застосовувати по 100 мг двічі на добу протягом 10 днів.

Для лікування первинного та вторинного сифілісу рекомендована доза препарату для пацієнтів без підтвердженої вагітності та з алергією на пеніциліни становить 200 мг перорально двічі на добу протягом 2 тижнів (як альтернатива терапії пеніцилінами).

- Епідемічний зворотний тиф, кліщовий зворотний тиф: рекомендована доза препарату становить 100-200 мг одноразово залежно від ступеня тяжкості захворювання.

- Тропічна малярія, резистентна до хлороквіну: рекомендована доза становить 200 мг на добу протягом щонайменше 7 днів у зв'язку з потенційним тяжким перебігом інфекційного захворювання.

Завжди, як додаткову терапію до препарату Вібраміцин® Д, слід застосовувати швидкодіючий шизонтицид, (наприклад хінін), доза якого є різною залежно від випадку, у зв'язку з потенційним тяжким перебігом інфекційного захворювання.

- Профілактика малярії: рекомендована доза препарату для дорослих становить 100 мг на добу. Для дітей віком від 12 років рекомендована доза препарату становить від 2 мг/кг на добу до загальної дози, що становить 100 мг на добу. Профілактику можна розпочати за 1-2 дні до подорожі в регіон з малярією. Профілактичне застосування препарату слід продовжувати кожен день під час перебування в регіоні з малярією та протягом 4 тижнів після того, як було залишено регіон з малярією. Також слід враховувати чинні стандарти щодо лікування малярії.

- Профілактика японської річкової гарячки: рекомендована доза препарату становить 200 мг одноразово.

- Профілактика діареї мандрівника у дорослих: рекомендована доза препарату становить 200 мг у перший день подорожі (застосовується у вигляді єдиної дози 200 мг або по 100 мг кожні 12 годин) та по 100 мг на добу протягом наступних днів подорожі. Інформація щодо застосування препарату довше ніж 21 день з метою профілактики відсутня.

- Профілактика лептоспірозу: рекомендована доза препарату становить 200 мг 1 раз на тиждень протягом усього часу перебування в регіоні з лептоспірозом та 200 мг у кінці подорожі. Інформація щодо застосування препарату довше ніж 21 день з метою профілактики відсутня.

- Застосування препарату пацієнтами літнього віку: препарат можна застосовувати у звичайних дозах без спеціальних застережень. Немає необхідності в корекції дози при порушенні функцій нирок. Вібраміцин® Д може бути препаратом вибору для пацієнтів літнього віку, оскільки його застосування менш пов'язане з розвитком подразнення та виразками стравоходу.

- Застосування препарату пацієнтами з порушеннями функцій печінки – див. розділ “Особливості застосування”.

- Застосування препарату пацієнтами з порушеннями функцій нирок – дослідження показали, що застосування препарату в рекомендованих дозах не призводить до акумуляції антибіотика у такої категорії пацієнтів (див. розділ “Особливості застосування”).

Побічні реакції.

У пацієнтів, які застосовували тетрацикліни, включаючи доксициклін, спостерігалися нижченаведені побічні реакції.

З боку нервової системи. Припливи крові до обличчя.

Загальні порушення. Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксія, анафілактоїдні реакції, анафілактоїдна пурпура, гіпотензія, перикардит, ангіоневротичний набряк, загострення перебігу системного червоного вовчаку, диспное, сироваткова хвороба, периферичні набряки, тахікардія, кропив'янка.

З боку центральної та периферичної нервової системи. Головний біль. Про випинання тім'ячка у новонароджених та доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію у підлітків та дорослих повідомлялося при застосуванні повних терапевтичних доз тетрациклінів. Симптоми доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії включають затуманення зору, скотому та диплопію. Повідомлялося про довготривалу втрату зору.

З боку шлунково-кишкового тракту. Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту зазвичай є легкого ступеня та не потребують відміни лікування. Біль у животі, анорексія, нудота, блювання, діарея, диспепсія, рідко – дисфагія. Повідомлялося про розвиток езофагіту та виразок стравоходу, але більша частина таких реакцій повідомлялася при застосуванні солі гіклату у формі капсул.

З боку органа слуху та вестибулярного апарату. Дзвін у вухах.

З боку системи гемопоезу. Під час застосування тетрациклінів повідомлялося про такі побічні реакції як гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, порфірія та еозинофілія.

З боку гепатобіліарної системи. Рідко повідомлялося про гепатотоксичність з тимчасовим підвищенням значень показників функції печінки, гепатити, жовтяниці, печінкову недостатність та панкреатит.

З боку скелетно-м'язової системи. Артралгія, міалгія.

З боку шкіри та підшкірних тканин. Висипання, включаючи макулопапульозні та еритематозні висипання, ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, реакції фоточутливості шкіри, фотооніхолізіс.

Розвиток суперінфекції. Як і під час застосування всіх антибіотиків, при застосуванні препарату Вібраміцин® Д може підвищитись кількість нечутливих мікроорганізмів, що може спричинити кандидоз, глосит, стафілококовий ентероколіт, псевдомембранозний коліт (з надлишковим ростом *Clostridium difficile*) та запальними пошкодженнями (з надлишковим ростом бактерій роду *Candida*) анально-генітальної зони. Також були повідомлення про розвиток стоматиту та вагініту.

З боку сечовидільної системи. Підвищення рівня сечовини у крові.

Інші порушення. При застосуванні тетрациклінів протягом тривалого часу спостерігалось коричнево-чорне мікроскопічне забарвлення тканини щитовидної залози. При цьому не було виявлено жодної патології щитовидної залози. Тетрацикліни можуть спричинити зміну кольору зубів та гіпоплазію емалі, що частіше зустрічалось під час тривалого застосування.

Передозування.

Гостре передозування антибіотиками зустрічається рідко. При передозуванні слід припинити застосування препарату, провести промивання шлунка та підтримуючу терапію.

Діаліз не впливає на період напіввиведення препарату із сироватки крові, тому він не ефективний при передозуванні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування тетрациклінів у період розвитку зубів (у період вагітності) може спричинити постійну зміну кольору зубів (жовтий-коричневий-сірий). Така побічна реакція зустрічається частіше під час тривалого застосування, але також може спостерігатися під час повторних коротких курсів лікування. Також були повідомлення про гіпоплазію емалі. У зв'язку із вищезазначеним, препарат протипоказаний для застосування у період вагітності.

Тетрацикліни виділяються в грудне молоко, тому застосування препарату протипоказане під час годування груддю (див. інформацію вище щодо застосування препарату під час розвитку зубів).

Діти.

Препарат протипоказаний для застосування дітям віком до 12 років.

Як і інші тетрацикліни, Вібраміцин® Д формує стабільні кальцієві комплекси у будь-якій кістковоутворюючій тканині. Зниження рівня росту малої гомілкової кістки спостерігалось у недоношених дітей, які отримували тетрацикліни перорально у дозі 25 мг/кг кожні 6 годин. Ця побічна реакція є оборотною при відміні препарату.

Застосування тетрациклінів у період розвитку зубів (дітям у віці до 12 років) може спричинити постійну зміну кольору зубів (жовтий-коричневий-сірий). Така побічна реакція зустрічається частіше під час тривалого застосування, але також може спостерігатись під час повторних коротких курсів лікування. Також були повідомлення про гіпоплазію емалі.

Особливості застосування.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки. Вібраміцин® Д слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функцій печінки, а також тим, хто одночасно приймає потенційно гепатотоксичні ліки. Про порушенні показників функцій печінки, що виникало під час як перорального, так і парентерального застосування тетрациклінів, включаючи доксициклін, повідомлялося рідко.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок. У пацієнтів із нормальними функціями нирок екскреція доксицикліну нирками становить близько 40 % за 72 години. Цей показник може знижуватися до 1-5 % за 72 години у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну – нижче 10 мл/хв). Дослідження показали, що не існує значущої різниці у періоді напіввиведення доксицикліну з сироватки крові у пацієнтів із нормальною функцією нирок та при нирковій недостатності тяжкого ступеня. Гемодіаліз не впливає на період напіввиведення доксицикліну з сироватки крові.

Антианаболічна дія тетрациклінів може підвищувати рівень сечовини крові. Дослідження показали, що такий антианаболічний ефект не виникає при застосуванні препарату Вібраміцин® Д у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня.

Фоточутливість. Цей ефект проявляється у вигляді підвищеної реакції на сонячне опромінення та спостерігалась у деяких пацієнтів, які приймали тетрацикліни, включаючи доксициклін. Пацієнтів, які мають перебувати на відкритому сонці або в ультрафіолетовому випромінюванні, слід проінформувати про можливість розвитку даної реакції та про те, що лікування слід припинити при перших проявах еритеми.

Підвищений ріст мікроорганізмів. Застосування антибіотиків іноді може спричиняти ріст нечутливих мікроорганізмів, включаючи рід *Candida*. При виникненні резистентності застосування антибіотика треба припинити та призначити відповідну терапію.

Повідомлялося про виникнення псевдомембранозного коліту у пацієнтів, які застосовували антибактеріальні препарати, включаючи доксициклін. Ступінь тяжкості захворювання був від легкого до загрозуючого життю. Важливо розглядати можливість цього діагнозу у пацієнтів із діареєю, що є наслідком антибактеріальної терапії.

При застосуванні антибактеріальних препаратів, включаючи доксициклін, повідомлялося про розвиток діареї, асоційованої з *Clostridium difficile* (CDAD), зі ступенем тяжкості від легкого до коліту з летальним наслідком. Застосування антибактеріальних препаратів впливає на нормальну флору кишечника та призводить до підвищеного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини А та В, що, в свою чергу, сприяє розвитку CDAD.

Штами *C. difficile*, що продукують токсини, можуть підвищувати захворюваність та смертність, оскільки такі інфекції є резистентними до антибактеріальної терапії та можуть потребувати колектомії. Важливо розглядати можливість цього діагнозу у пацієнтів із діареєю, що є наслідком антибактеріальної терапії. Необхідний ретельний аналіз анамнезу, оскільки про розвиток CDAD повідомлялося після 2 місяців після завершення антибактеріальної терапії.

Езофагіт. Повідомлялося про розвиток езофагіту та виразок стравоходу при застосуванні тетрациклінів, включаючи доксициклін, у формі таблеток та капсул. Більшість пацієнтів із такими скаргами застосовували препарат відразу перед сном або з недостатньою кількістю рідини.

Порфірія. Рідко повідомлялося про розвиток порфірії у пацієнтів, які застосовували тетрацикліни.

Венеричні захворювання. Під час лікування венеричних захворювань при підозрі на супутнє захворювання на сифіліс необхідно проводити відповідну діагностику, включаючи мікроскопічне дослідження в темному полі. В таких випадках серологічні дослідження мають проводитися щомісяця протягом не менше 4 місяців.

Інфекції, спричинені β-гемолітичним стрептококом. При інфекціях, спричинених β-гемолітичними стрептококами групи А, лікування слід проводити щонайменше 10 днів.

Міастенія гравіс. Через можливість слабкої нервово-м'язової блокади препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс.

Системний червоний вовчак. Застосування тетрациклінів може призвести до загострення перебігу системного червоного вовчака.

Метоксифлуран. Застосовувати метоксифлуран разом із тетрациклінами слід з обережністю.

Про випинання тім'ячка у новонароджених та доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію у підлітків та дорослих повідомлялося при застосуванні повних терапевтичних доз.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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 від роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Абсорбція доксицикліну може бути знижена при одночасному застосуванні антацидів, що містять алюміній, кальцій, магній, чи інших препаратів, що містять ці катіони, при пероральному застосуванні цинку, препаратів солей заліза чи вісмуту. Застосування доксицикліну разом з такими препаратами має бути максимально розділене в часі.

Бактеріостатичні препарати можуть впливати на бактерицидну дію пеніциліну, тому рекомендується уникати одночасного застосування доксицикліну з пеніциліном.

Були повідомлення про подовження протромбінового часу у пацієнтів, які приймали варфарин і доксициклін. Тетрацикліни знижують активність протромбіну плазми, тому може знадобитися зниження дози антикоагулянтів.

При одночасному застосуванні барбітуратів, карбамазепіну і фенітоїну період напіввиведення доксицикліну може зменшуватися. Тому слід розглянути можливість збільшення добової дози препарату Вібраміцин® Д.

Алкоголь може зменшувати період напіввиведення доксицикліну.

Повідомлялося про декілька випадків вагітності та проривної кровотечі при одночасному застосуванні доксицикліну та пероральних контрацептивів.

Доксициклін може підвищувати плазмові концентрації циклоспоринолу. Одночасне застосування цих препаратів повинно супроводжуватися ретельним наглядом.

Повідомлялося про токсичну дію на нирки з летальним наслідком при одночасному застосуванні тетрациклінів та метоксифлурану.

Лабораторні показники.

Може виникнути хибне підвищення рівнів катехоламінів сечі внаслідок взаємодії з флуоресцентним тестом.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Доксициклін чинить бактеріостатичну дію; його антимікробний ефект реалізується шляхом пригнічення синтезу білків. Препарат є ефективним щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій і деяких інших мікроорганізмів.

Фармакокінетика. Тетрацикліни легко всмоктуються та зв'язуються з білками плазми. Вони накопичуються печінкою в жовчі та виводяться в біологічно активній формі у високих концентраціях із сечею та фекаліями.

Доксициклін практично повністю абсорбується після перорального застосування. Дослідження показують, що абсорбція доксицикліну відрізняється від деяких інших тетрациклінів, та на неї не впливає одночасне вживання їжі (в тому числі молока).

Після прийому дози 200 мг максимальна концентрація доксицикліну в сироватці крові здорових дорослих добровольців становила у середньому 2,6 мкг/мл через 2 години і знижувалась до 1,45 мкг/мл через 24 години.

Доксициклін є високоліпофільною речовиною та має низьку спорідненість з кальцієм. Він є високо стабільним у плазмі крові. Доксициклін не метаболізується до епі-ангідро форми.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі світло-жовті таблетки з лінією розлому з одного боку і гравіюванням “VN” – з іншого, товщиною близько 3,2 мм та діаметром близько 8,73 мм.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фарева Амбуаз / Fareva Amboise.

Місцезнаходження.

Зоне Індастріале, 29 роут дес Індастріс, 37530 Посе-сюр-Сіс, Франція /
Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France.