

КОМПЕТЕНТНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА
 Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
 ПРОДУКТА 20010003
 Разрешение № В61ММНр-60251
 14-09-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доксициклин Актавис 100 mg твърди капсули
 Doxycyclin Actavis 100 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една твърда капсула съдържа 100 mg доксициклин, като доксициклин хиклат (doxycycline hyclate).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 111,1 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърди цилиндрични желатинови капсули, със зелен цвят (тяло и капаче).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на инфекции, причинени от чувствителни към доксициклин щамове Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии и някои други микроорганизми.

- Респираторни инфекции: пневмония и други инфекции на долните дихателни пътища, причинени от чувствителни щамове на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и др.; пневмония, причинена от *Mycoplasma pneumoniae*; хроничен бронхит, синусит.
- Инфекции на пикочните пътища: инфекции, причинени от чувствителни щамове на *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* и др.;
- Инфекции, предавани по полов път: инфекции, дължащи се на *Chlamydia trachomatis*, включително lymphogranuloma venereum, неусложнени уретрални, ендоцервикални или ректални инфекции; остър епидидимоорхит, причинен от *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*, негонококов уретрит, причинен от *Ureaplasma urealyticum*; мека венерическа язва (мек шанкър), granuloma inguinalae (донованоза), дължаща се на *Calymmatobacterium granulomatis*, и като алтернатива в лечението на сифилис и гонорея.
- Инфекции на кожата: акне вулгарис, когато е необходимо антибиотично лечение.

Тъй като доксициклин спада към групата на тетрациклиновите антибиотици, той може да се използва за лечение на инфекции, които се повлияват от тетрациклини, като:

- Очни инфекции: инфекции, дължащи се на чувствителни щамове гонококи, стафилококи и *Haemophilus influenzae*. Доксициклин е показан за лечение на:
 - трахома, причинена от *Chlamydia trachomatis*, въпреки че инфекциозният агент, който се открива чрез имуофлуоресценция, не винаги се елиминира.
 - инклузионен конюнктивит, причинен от *Chlamydia trachomatis*, който може да бъде лекуван само с перорален доксициклин или в комбинация с локални средства.
- Рикетсиози: петниста треска от скалистите планини, тиф и инфекции от твърдата група Q-треска, *Soxiella* ендокардит и кърлежови трески, предизвикани от *Rickettsiae*.



- Разни: Лаймска болест в I и II стадий, предизвикана от *Borrelia burgdorferi*, рецидивираща треска, пренасяна от въшки, предизвикана от *Borrelia recurrentis*, рецидивираща треска, пренасяна от кърлежи, предизвикана от *Borrelia duttonii*; пситакоза, предизвикана от *Chlamydia psittaci*, бартонелоза, предизвикана от *Bartonella bacilliformis*, холера, предизвикана от *Vibrio cholerae*, мелиоидоза, лептоспироза, инфекции, причинени от чувствителни щамове на *Yersinia* spp. (чума), *Brucella* spp. (бруцелоза) (в комбинация със стрептомицин), *Clostridium* spp., *Campilobacter faetus*, *Acinetobacter* spp., *Fusobacterium* spp., *Francisella tularensis* (туларемия) и малария, причинена от хлорохин-резистентен *Plasmodium falciparum*, както и на инфекции, причинени от чувствителни щамове на *Shigella* spp., *Bacteroides* spp., *Listeria* spp. и *Bacillus anthracis*;

Добавъчна терапия

- при остра интестинална амебиаза
- при тежки форми на акне вулгарис

При инфекции на горните дихателни пътища, предизвикани от бета-хемолитични стрептококи група А обикновено пеницилин е средство на първи избор, включително и при профилактика на ревматична треска.

Установено е, че известен процент щамове на *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus faecalis* са резистентни към тетрациклини. Следователно тетрациклините не трябва да се използват за лечение на стрептококови инфекции, освен ако микроорганизмът не е показал чувствителност. Когато пеницилин е противопоказан, доксицилин е алтернативно средство при лечението на:

- актиномикоза, предизвикана от *Actinomyces* spp.;
- инфекции, причинени от *Clostridium* spp., включително газова гангрена и тетанус;
- Сифилис, причинен от *Treponema pallidum* и фрамбезия, предизвикана от *Treponema pertenue*;
- Листерия, причинена от *Listeria monocytogenes*;
- Инфекция на Vincent (остър некротизиращ улцеративен гингивит), предизвикана от *Leptotrichia buccalis* (старо наименование *Fusobacterium fusiform*).

Доксициклин е показан за профилактика на следните състояния: лептоспироза, причинена от *Leptospira*, тиф, причинен от *R. tsutsugamushi*, „пътническа“ диария (ентеротоксигенна *E. coli*), малария и холера.

Тетрациклините не са средство на избор при лечението на стафилококови инфекции и не са показани при лечение на инфекции, причинени от *Salmonella*.

Трябва да се вземат предвид официалните указания относно подходящата употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната дозировка и честотата на приложение на доксициклин се различават от тези на повечето тетрациклини. Превишаването на препоръчителната доза може да доведе до повишена честота на нежеланите реакции.

Лечението трябва да продължи най-малко 24-48 часа след спадане на температурата и отзвучаване на симптомите.

При стрептококови инфекции лечението трябва да продължи 10 дни, за да се предотврати развитието на ревматичен пристъп или гломерулонефрит.

Възрастни и деца на възраст от 12 до 18 години:

Обичайната доза доксициклин за лечение на остри инфекции при възрастни и деца на възраст от 12 до 18 години е 200 mg през първия ден (приложена еднократно или разделена на две еквивалентни дози с интервал от 12 часа), последвана от поддържаща дневна доза от 100 mg.



При лечение на по-тежки инфекции (особено хронични инфекции на пикочните пътища), 200 mg дневно трябва да се прилагат през целия период на лечение.

Деца на възраст от 8 до 12 години (вж. точка 4.4)

Употребата на доксициклин за лечението на остри инфекции при деца на възраст от 8 години до 12 години трябва да бъде внимателно прецизирана за ситуации, при които няма други лекарства, няма вероятност лекарствата да бъдат ефективни или са противопоказани.

При такива обстоятелства дозите за лечението на остри инфекции са:

При деца с тегло 45 kg или по-ниско - начална доза: 4,4 mg/kg телесно тегло (приети еднократно дневно или на два приема) с поддържаща доза от 2,2 mg/kg телесно тегло (приети еднократно дневно или на два приема). За овладяването на по-тежки инфекции могат да се използват дози до 4,4 mg/kg през целия период на лечение.

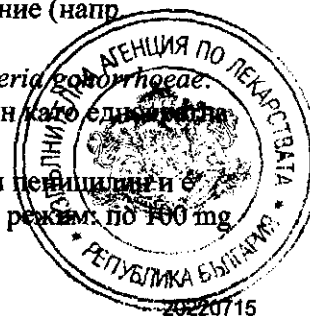
При деца с тегло над 45 kg трябва да се използват дозите за възрастни.

Новородени и деца до 8-годишна възраст

Доксициклин не трябва да се употребява при деца под 8 години поради риска от промяна в цвета на зъбите (вж. точки 4.4 и 4.8).

Специфични инфекции:

- Акне вулгарис: 50 до 100 mg/дневно, приемани с храна или течности за 6-12 седмици.
- Неусложнени уретрални, ендоцервикални или ректални инфекции, причинени от *Chlamydia trachomatis*: 100 mg два пъти дневно за 7 дни .
- Неусложнена гонококова инфекция на цервикса, ректума или уретрата, където гонококите са запазили чувствителност напълно: доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за 7 дни с едновременно приложение на подходящ цефалоспорин или хинолон, като например: еднократно цефиксим 400 mg перорално или еднократно цефтриаксон 125 mg интрамускулно, или еднократно ципрофлоксацин 500 mg перорално или еднократно офлоксацин 400 mg перорално.
- Неусложнена гонококова инфекция на фаринкса, където гонококите са запазили чувствителност напълно: доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за 7 дни с едновременно приложение на подходящ цефалоспорин или хинолон, като например: еднократно цефтриаксон 125 mg интрамускулно, или еднократно ципрофлоксацин 500 mg перорално или еднократно офлоксацин 400 mg перорално.
- Негонококов уретрит, причинен от *Chlamydia trachomatis* или *Ureaplasma urealyticum*: доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за 7 дни.
- Lymphogranuloma venereum, причинена от *Chlamydia trachomatis*: 100 mg два пъти дневно за минимум 21 дни.
- Остра тазово-възпалителна болест:
 - хоспитализирани пациенти - 100 mg доксициклин на всеки 12 часа плюс 2 g цефокситин интравенозно на всеки 6 часа или 2 g цефотетан интравенозно на всеки 12 часа за 4 дни и най-малко 24 до 48 часа след подобряване състоянието на пациента. След това приложението на доксициклин продължава перорално по 100 mg два пъти дневно, като курсът на лечение трябва да е 14 дни
 - амбулаторно болни: доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за 14 дни като добавъчна терапия към цефтриаксон 250 mg интрамускулно еднократно или 2 g цефокситин интрамускулно, плюс пробенецид 1 g перорално като енократна доза едновременно еднократно или друг цефалоспорин от трето поколение (напр. цефтизоксим или цефотаксим).
- Остър епидидимоорхит, причинен от *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*: цефтриаксон 250 mg интрамускулно или друг подходящ цефалоспорин като еднократна доза плюс доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за 10 дни.
- Първичен и вторичен сифилис: при пациенти, които са алергични към пеницилин и е изключена възможна бременност може да се приложи следният дозов режим: по 100 mg



доксидиклин перорално два пъти дневно за 2 седмици, като алтернатива на пеницилиновата терапия.

- При латентен и третичен сифилис: при пациенти, които са алергични към пеницилин и е изключена възможна бременност може да се приложи следният дозов режим – по 100 mg два пъти дневно в продължение на 2 седмици, като алтернатива на пеницилиновата терапия, в случай, че е известно че давността на инфекцията е по-кратка от 1 година. В противен случай доксициклин трябва да се приема в продължение на 4 седмици.
- Рекурентна треска, пренасяна от въшки и кърлежи: единична доза от 100 mg или 200 mg, в зависимост от тежестта на инфекцията. Като алтернатива се препоръчва доксициклин в доза от 100 mg на всеки 12 часа в продължение на 7 дни, за да се намали рискът от персистиране или рецидив на пренасяната от кърлежи рекурентна треска.
- Петниста треска от скалистите планини: доксициклин е първа линия на лечение за възрастни и деца на всички възрасти:
 - Възрастни: 100 mg на 12 часа
 - Деца: с тегло под 45 kg: 2,2 mg/kg телесно тегло, прилаган два пъти дневно. Деца с тегло 45 kg или повече трябва да получават дозата за възрастни (вж. точка 4.4)Пациентите трябва да бъдат лекувани поне 3 дни след отзвучаване на треската до получаване на доказателства за клинично подобрение. Минималният курс на лечение е 5-7 дни.
- Малария, причинена от хлорохин-резистентен *Plasmodium falciparum*: 200 mg дневно в продължение на най-малко 7 дни. Поради потенциалната тежест на инфекцията, доксициклин трябва да се комбинира с бързодействащ шизонтоцид като хинин. Препоръките за дозите на хинина са различни за различните географски райони.
- Инхалаторна форма на антракс (след експозиция): при възрастни - по 100 mg два пъти дневно в продължение на 60 дни; при деца над 8-годишна възраст с тегло под 45 kg се прилага перорална доза от 2,2 mg/kg телесно тегло два пъти дневно в продължение на 60 дни; при деца с тегло 45 kg и повече се прилага дозата за възрастни.
- Лечение и селективна профилактика на холера при възрастни: 300 mg като еднократна доза.
- Лаймска болест I и II стадий – по 100 mg два пъти дневно в продължение на 14-60 дни в зависимост от клиничните симптоми и отговора към лечението.
- Лечение на лептоспироза – по 100 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.
- Профилактика на малария: 100 mg дневно при възрастни и деца над 8 години. Профилактиката може да започне 1-2 дена преди пътуването за маларийния район, трябва да продължи по време на престоя и до 4 седмици след напускането на района.
- Профилактика на тиф, причинен от *R. tsutsugamushi*: 200 mg като еднократна доза.
- Профилактика на „пътническа“ диария при възрастни: 200 mg през първия ден от пътуването (приложени като единична доза или по 100 mg през 12 часа), последвани от 100 mg/дневно по време на целия престой в определения район. Няма данни за профилактично приложение на лекарството, продължило повече от 21 дена.
- Профилактика на лептоспироза: 200 mg перорално веднъж седмично за целия престой в засегнатия район и 200 mg след напускане на района. Няма данни за профилактично приложение, продължило повече от 21 дена.

Старческа възраст

Доксициклин може да предписва в обичайните дози, без специални указания. Не се налага прецизиране на дозата при бъбречни увреждания.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучванията до момента показват, че при пациенти с бъбречни увреждания приложението на доксициклин в обичайните препоръчителни дози не води до прекомерно кумулиране на антибиотика.

В резултат на антианаболното действие на тетрациклините е възможно повишаване на кръвната урея. Проучванията до момента не показват такъв ефект от приложението на доксициклин при пациенти с увредена бъбречна функция.



Хемодиализата не оказва влияние върху плазмения полуживот на доксициклин.

При продължително приложение и при нарушена чернодробна функция трябва да се мониторира концентрацията и дозата да се коригира.

Начин на приложение

Перорално приложение

Капсулите трябва да се приемат с много течност, в седнало или в изправено положение на тялото и доста време преди сън, за да се намали вероятността от дразнене или улцерации на хранопровода.

При стомашно дразнене се препоръчва продуктът да се приема по време на хранене или с мляко. Проучванията показват, че резорбцията на доксициклин не се влияе от едновременното приемане на храна или мляко.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към доксициклин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към тетрациклини.
- Обструктивни езофагеални нарушения, като стриктури или ахалазия.
- Бременност - доксициклин е противопоказан по време на бременност. Рисковете при употребата на тетрациклини по време на бременността се свързват предимно с ефектите им върху зъбното и костно-скелетното развитие (вж. точка 4.4 относно употребата по време на зъбното развитие).
- Кърмене – тетрациклините преминават в кърмата и следователно са противопоказани за употреба по време на кърмене (вж. точка 4.4 относно употребата по време на зъбното развитие).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Педиатрична популация

Подобно на другите тетрациклини доксициклин образува стабилен калциев комплекс във всяка костообразуваща тъкан. Наблюдавано е забавяне на растежа на фибулата при недоносени, при които е прилаган перорално тетрациклин в дози от 25 mg/kg на всеки 6 часа. Тази реакция е обратима след прекъсване на лечението.

Употребата на продукти от тетрациклиновата група по време на зъбното развитие (втората половина от бременността, кърмаческа възраст и детска възраст до 8 години) може да доведе до трайна промяна в цвета на зъбите (жълто-сиво-кафяво). Тази нежелана реакция по-често се свързва с продължителна употреба на лекарствата, но може да се наблюдава и след повтарящи се кратки курсове на лечение. Има съобщения и за хипоплазия на зъбния емайл. Употребата на доксициклин при педиатрични пациенти под 8 години е обоснована, само когато няма адекватна алтернативна терапия и при тежки и животозастрашаващи заболявания (напр. при петнист тиф), когато се очаква потенциалните ползи да надвишат рисковете.

Въпреки че рискът от постоянна промяна в цвета на зъбите е нисък при деца на възраст от 8 години до 12 години, употребата на доксициклин трябва да бъде внимателно прецизирана за ситуации, при които няма други лекарства, няма вероятност лекарствата да бъдат ефективни или са противопоказани.

Общи

При пациенти на лечение с доксициклин са съобщавани тежки кожни реакции, като ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.8). При поява на тежка кожна реакция приемът на доксициклин трябва незабавно да се прекрати и да се назначи съответна терапия.



„Бомбирана“ фонтанела при кърмачета и бенигнена интракраниална хипертония (*pseudotumor cerebri*) при юноши и възрастни са докладвани при пациенти, получили пълната терапевтична доза. Доброкачествената интракраниална хипертония обикновено е преходна, въпреки че вследствие на нея се съобщават случаи на постоянна загуба на зрение. Ако по време на лечението възникне зрително нарушение е задължителна незабавна офталмологична оценка. Тъй като вътречерепното налягане може да остане повишено седмици след спиране на лекарствения продукт пациентите трябва да се наблюдават до стабилизирането им. Трябва да се избягва едновременната употреба на изотретиноин с доксициклин, тъй като е известно, че изотретиноин също предизвиква доброкачествена интракраниална хипертония.

Микробен свръхрастеж – употребата на антибиотици понякога може да предизвика свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, вкл. *Candida*. При появата на резистентни микроорганизми, антибиотичното лечение трябва да се прекрати и да се назначи подходяща терапия.

Псевдомембранозен колит се съобщава при употребата на почти всички антимикуробни средства, вкл. доксициклин, и може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Важно е да се мисли за тази диагноза при пациентите, които получават диария по време на приемането на антибактериални средства.

Диария, свързана с *Clostridium difficile* (CDAD) е наблюдавана след прилагане на всички видове антибиотици, включително доксициклин и може да бъде умерено до тежко изразена, вкл. до фатални колити. Лечението с антибактериални продукти променя нормалната чревна флора и води до свръхрастеж на *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile произвежда токсини А и В, които водят до развитие на CDAD. Щамове на *Clostridium difficile*, със свръхпродукция на токсини могат да повишат заболяемостта и смъртността, тъй като тези инфекции могат да бъдат рефрактерни на антимикуробна терапия и да изискват колектомия. При всички пациенти, при които се наблюдава диария след употреба на антибиотици трябва да се има предвид CDAD. Изисква се внимателно събиране на анамнеза, тъй като в някои случаи CDAD се наблюдава след период, по-дълъг от два месеца след прекратяване на лечението с антибактериалния продукт.

Езофагит – за случаи на езофагеални увреждания (езофагит и езофагеални улцерации), понякога тежки се съобщава при пациенти, получаващи капсулни и таблетни форми на продуктите от тетрациклиновия ред, вкл. доксициклин. Повечето от тези пациенти приемат лекарството непосредствено преди лягане или с недостатъчно количество течност. Необходимо е повишено внимание при пациенти с езофагеален рефлукс. При поява на симптоми, като диспепсия или ретростернална болка лечението с доксициклин трябва да се прекрати и да се потвърди увреждането на езофагуса.

Фоточувствителност – фоточувствителността се проявява като прекомерно зачервяване при излагане на слънце и се наблюдава при пациенти, приемащи тетрациклини, включително и доксициклин. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от получаване на такава реакция при излагане на директна слънчева или ултравиолетова светлина. Лечението с тетрациклини трябва да се преустанови при първата поява на кожно зачервяване.

Антианаболното действие на тетрациклините може да доведе до повишаване на кръвната урея. Проучванията към днешна дата показват, че такъв антианаболен ефект не се проявява при употребата на доксициклин от пациентите с увредена бъбречна функция.

Нарушения на чернодробната функция се наблюдават рядко и се свързват както с пероралната така и с парентералната употреба на тетрациклини, вкл. доксициклин.

При продължителна терапия е необходимо периодично провеждане на хематологични, бъбречни и чернодробни изследвания.



Венерически заболявания – при лечение на венерическо заболяване и съмнения за съпътстващ сифилис е необходимо да се проведат подходящи диагностични изследвания, вкл. микроскопско изследване с тъмно поле. При всички такива случаи трябва да се провеждат ежемесечни серологични тестове в продължение на не по-малко от четири месеца.

Спирохетни инфекции - при някои пациенти със спирохетни инфекции може да възникне реакция на Jarisch-Herxheimer непосредствено след началото на лечението с доксициклин. Пациентите трябва да бъдат уверени, че това е обичайно, самоограничаващо се следствие при антибиотично лечение на инфекции, предизвикани от спирохети.

Миастения гравис - при прилагането на тетрациклини на пациенти с миастения гравис се изисква повишено внимание, поради възможността от слаба невромускулна блокада.

Тетрациклините могат да предизвикат екзацербация на системен лупус еритематодес (вж. точка 4.4).

Инфекция с бета-хемолитични стрептококи – при инфекция с бета-хемолитични стрептококи от Група А лечението трябва да продължи не по-малко от 10 дни.

Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция – доксициклин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробни увреждания или при такива, приемащи потенциално хепатотоксични продукти.

Употреба при пациенти с бъбречни увреждания - екскрецията на доксициклин през бъбреците е около 40%/72 часа при пациентите с нормална бъбречна функция. При лицата с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10 ml/min) този процент на екскреция може да спадне до 1-5%/72 часа. Проучванията не показват значителна разлика в серумния полуживот на доксициклин между индивидите с нормална и с тежко увредена бъбречна функция. Хемодиализата не оказва влияние върху серумния полуживот на доксициклин.

Информация за пациента

Всички пациенти, които приемат доксициклин трябва да бъдат посъветвани:

- да избягват прекомерно излагане на слънчева или изкуствена ултравиолетова светлина, докато приемат доксициклин, и да преустановят терапията, ако се появи фоточувствителност (напр. кожни обриви и др.) и да използват подходящи слънцезащитни средства;
- да приемат обилни количества течности с доксициклин, за да намалят риска от дразнене и улцерации на хранопровода;
- че абсорбцията на тетрациклините е намалена при едновременен прием на бисмут субсалицилат;
- че употребата на доксициклин може да повиши честотата на вагинална кандидоза.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има съобщения за удължено протромбиново време при пациенти, приемащи варфарин и доксициклин. Тетрациклините потискат плазмената протромбинова активност при пациенти, получаващи антикоагулантна терапия. Това може да наложи понижаване на дозата на антикоагуланта.



Доксициклин може да засили ефекта на сулфанилурейните производни (перорални антидиабетни лекарства). При пациенти, провеждащи комбинирано лечение, трябва да се проследява кръвната глюкоза и, ако е необходимо, да се извършва подходящо понижаване на дозата на тези лекарства.

Едновременното приложение на доксициклин и циклоспорин А може да засили токсичния ефект на имunosупресиращото средство. Едновременното им приложение трябва да се извършва само при подходящ мониторинг.

При едновременно приложение с метотрексат доксициклин може да повиши токсичността му.

Тъй като лекарствата с бактериостатично действие могат да окажат влияние върху бактерицидното действие на пеницилина и бета-лактамите се препоръчва да се избягва едновременната употреба на доксициклин с пеницилин и бета-лактами.

Абсорбцията на доксициклин може да се наруши при едновременната му употреба с антиациди или други лекарства, съдържащи алуминиеви, калциеви или магнезиеви катиони; цинк за перорална употреба, желязни соли или бисмутови продукти.

Алкохол, барбитурати, карбамазепин и фенитоин съкращават времето на полуелиминиране на доксициклин от плазмата.

Съвместното използване на доксициклин и метоксифлуран или други потенциално нефротоксични средства може да доведе до фатална бъбречна токсичност (вж. точка 4.4.)

Лечението с доксициклин не трябва да се инициира непосредствено преди, по време на или след лечение на акне с изотретиноин или други ретиноиди, тъй като и двете лекарства в редки случаи могат да предизвикат обратимо повишаване на вътречерепното налягане (мозъчен псевдотумор, вж. точка 4.8).

Едновременната употреба на теофилин и тетрациклини може да повиши честотата на нежелани лекарствени реакции от страна на гастроинтестиналната система.

Тетрациклин може да потисне деградацията на ергоалкалоидите в черния дроб (в отделни случаи е възможна поява на ерготизъм).

Едновременното приложение на тетрациклини с перорални контрацептиви може да отслаби ефикасността на пероралните контрацептиви.

Тъй като капсулите съдържат магнезий, това може да засили ефекта на тубокурарин, сукцинилхолин и други мускулни релаксанти.

Лабораторни тестове:

Фалшиво повишаване на катехоламините в урината могат да се получат поради взаимодействието на доксициклин с флуоресцентните тестове.

Откриването на захар, белтък, уробилиноген и катехоламини в урината може да бъде нарушено при прилагане на тетрациклин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за приложение на доксициклин при бременни. Доксициклин не бива да се прилага при бременни жени освен в случаите, когато лекарят прецени, че потенциалната полза е по-голяма от възможния риск (вж. точка 4.4).



Резултатите от проучвания, проведени при животни показват, че тетрациклините преминават през плацентата, проникват във феталните тъкани и могат да имат токсичен ефект върху развиващия се плод (най-често забавяне развитието на скелета). При животни, третирани с тетрациклин в началото на бременността, също има данни за ембриотоксичност. Поради това доксициклин е противопоказан по време на бременност. Рисковете, свързани с употребата на тетрациклин по време на бременността се свързват предимно с ефектите им върху зъбното и костно-скелетното развитие (вж. точка 4.3).

Кърмене

Както другите тетрациклин, доксициклин формира стабилни комплекси с калциевите йони във всички костообразуващи тъкани. Наблюдавано е намаление в скоростта на растеж на фибулата при недоносени деца, на които е бил даван перорално тетрациклин в доза 25 mg/kg на всеки 6 часа. Този ефект е обратим при прекъсване на лечението (вж. точка 4.4.).

Тетрациклините, включително доксициклин, преминават в кърмата и следователно са противопоказани за употреба по време на кърмене (вж. точка 4.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на доксициклин върху способността за шофиране или работа с машини не е изследван. Няма налични данни, които да подсказват, че доксициклин може да повлияе тези способности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по MedDRA системно-органен клас и честота, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Следните нежелани реакции могат да се наблюдават при пациентите, приемащи тетрациклин, включително доксициклин.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			вагинит, проктит, псевдомембранозен колит причинен от <i>Clostridium difficile</i> , възпалителни лезии в аногениталната област (свърхрастеж на <i>Candida albicans</i>)	
Нарушения на кръвта и лимфната система			хемолитична анемия, тромбоцитопения, неутропения и еозинофилия	
Нарушения на имунната система	реакции на свръхчувствителност вкл. анафилактични и анафилактоидни реакции, анафилактичен шок, ангиоедем, обостряне на симптомите на		лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS); реакция на Jarisch-Herxheimer (вж. точка 4.4) ^a	



	системен лупус еритематодес (вж. точка 4.4), перикардит, диспнея, серумна болест, пурпура на Henoch-Schonlein, хипотония, периферни отоци, тахикардия и уртикария			
Нарушения на ендокринната система			кафяво-черно оцветяване на тиреоидната жлеза, което се установява под микроскоп	
Нарушения на метаболизма и храненето			понижен апетит	
Нарушения на нервната система	главоболие		бенигна интракраниална хипертония (<i>pseudotumor cerebri</i>) ^b , бомбиране на фонтанелата	
Нарушения на очите			зрителни нарушения ^c	
Нарушения на ухото и лабиринта			шум в ушите	
Съдови нарушения			зачервяване на лицето	
Стомашно-чревни нарушения	гадене/повръщане	диспепсия (киселини/гастрит)	панкреатит, езофагит и езофагеални улцерации (често протичащи със симптоми на одинофагия, болка в гърдите и дисфагия), ентероколит, болка в областта на корема, диария, дисфагия и глосит	черен „космат“ език, промяна в цвета на зъбите ^d
Хепатобилиарни нарушения			хепатотоксичност с преходно повишаване на чернодробните функционални показатели, хепатит и абнормни чернодробни изследвания	



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	реакции на фоточувствителност, обриви, вкл. макулопапулозни и еритематозни обриви		ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза; фотоонихолиза, хиперпигментация на кожата ^е	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			артралгия и миалгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			повишени стойности на урея в кръвта	

^а при спирохетни инфекции, лекувани с доксициклин

^б Съобщава се за доброкачествена интракраниална хипертония свързана с тетрациклините, включително доксициклин, с възможни симптоми главоболие, повръщане, зрителни нарушения, в това число замъглено зрение, скотома, диплопия или трайна загуба на зрение. Появата на клинични симптоми, включително главоболие или зрителни нарушения, трябва да се предполага възможна диагноза на интракраниална хипертония. Ако по време на лечение с тетрациклин има съмнение за повишаване на интракраниалното налягане, лечението трябва да се прекрати.

^в свързва се с доброкачествена интракраниална хипертония

^д съобщавана е обратима и повърхностна промяна в цвета на постоянните зъби, но от наличните данни не може да бъде направена оценка.

^е при хронична употреба на доксициклин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При предозиране се промива стомаха и се назначава подходящо симптоматично и поддържащо лечение. Диализата не оказва влияние върху плазмения полуживот и не се прилага при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, тетрациклини, АТС код: J01AA02

Доксициклин е перорален широкоспектърен полусинтетичен антибиотик от тетрациклиновата група със силно бактериостатично действие.



Механизъм на действие

Основният механизъм на действие на доксициклин е насочен към протеиновата синтеза. Доксициклин минава директно през двойния липиден слой на бактериалната клетъчна стена и енергозависима система за активен транспорт изпомпва активното вещество през вътрешната цитоплазмена мембрана. След проникването в клетката, доксициклин инхибира синтеза на протеините чрез свързване с 30S субединицата на рибозомите като не позволява добавянето на аминокиселините към нарастващата полипептидна верига. Доксициклин би могъл да повлияе протеиновата синтеза в клетките на бозайниците ако е в много високи концентрации, но тези клетки не притежават системата за активен транспорт, открита в бактериалните клетки.

Доксициклин притежава широк антимикробен спектър, подобен на този на тетрациклин. Силно активен е по отношение на *Brucella*, *Pasteurella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema*, *Spirocheta*, *Vibrio cholerae*, *Corynebacterium acnae*.

Доксициклин се прилага за лечение на инфекции, причинени от: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Legionella pneumophila*.

Поради увеличаване на резистентността при много щамове от тези групи микроорганизми, след изолиране на причинителя е необходимо да се определи чувствителността му към доксициклин.

Механизми на резистентност

Резистентността на доксициклин може да се дължи на следните механизми:

- Резистентността предимно се основава на присъствието на ефлуксни помпи, които активно транспортират тетрациклини от клетката.
- Като друг механизъм са описани рибозомни протективни протеини, които предотвратяват свързването на доксициклин с рибозомата.
- Ензимното инактивиране на доксициклин е рядко срещан механизъм.

Кръстосаната реактивност между доксициклин и други тетрациклини е широко разпространена. Щамове на тетрациклин с интермедиерна резистентност могат да бъдат чувствителни към доксициклин.

Граници на чувствителност

Разпространението на резистентност може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно ползването на данните за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната преобладаваща резистентност е такава, че ползата от лекарственото вещество при някои видове инфекции е дискутабилна.

Определянето на чувствителността към доксициклин се извършва с помощта на стандартни разреждания. Установени са следните минимални инхибиторни концентрации за чувствителни и резистентни микроорганизми:

Граници на чувствителност според DIN (German Institute for Standardization)

Патоген	Чувствителност	Резистентност
Всички бактерии, вкл. анаероби	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l

Граници на чувствителност според EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Патоген	Чувствителност	Резистентност
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (групи A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l



<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение доксициклин се резорбира почти напълно. Средната бионаличност е приблизително 93%.

След перорален прием на 200 mg доксициклин, максимални плазмени концентрации от порядъка на 2-4 g/ml се достигат след 2-4 часа. 24 часа след приема на лекарството, плазмените концентрации са около 1 g/ml. Проучванията до момента показват, че абсорбцията на доксициклин, за разлика от други тетрациклини не се повлиява значително от приема на храна или мляко.

Разпределение

Доксициклин има добро тъканно разпределение и силен афинитет към бъбречните и белодробни тъкани. Свързва се с плазмените протеини в 82-93% и преминава в майчиното мляко. Обемът на разпределение за доксициклин е 0,9-1,8 lkg⁻¹.

Биотрансформация

Доксициклин не претърпява пресистемен метаболизъм.

Елиминиране

Доксициклин се екскретира интактен чрез бъбреците и жлъчката. При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс около 75 ml/min) екскрецията на доксициклин през бъбреците е около 40% за 72 часа. Този процент на бъбречна екскреция може да се понижи до ниво 1-5% за 72 часа при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10 ml/min). Проучванията показват, че елиминационният полуживот на доксициклин варира от 18 до 22 часа и не се различава значимо при индивиди с нормална и тежко увредена функция.

Педиатрична популация

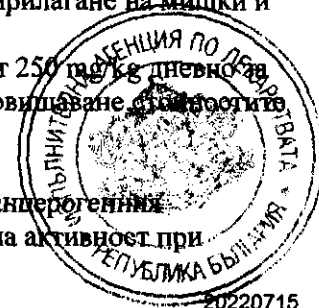
Популационният фармакокинетичен анализ на ограничени данни за концентрация-време на доксициклин след стандартно лечение с интравенозен и перорален прием при 44 педиатрични пациенти (на възраст 2-18 години) показва, че алометрично измереният клирънс (CL) на доксициклин при педиатрични пациенти на възраст ≥2 до ≤8 години (медиана [диапазон] 3,58 [2,27-10,82] l/h/70 kg, N=11) не се различава значимо от този при педиатрични пациенти на възраст от >8 до 18 години [3,27-[1,11-8,12] l/h/70 kg, N=33). При педиатрични пациенти с тегло ≤45 kg нормализираният по телесно тегло CL на доксициклин при пациенти на възраст ≥2 до ≤8 години (медиана [диапазон] 0,071 [0,041-0,202] l/kg/h, N=10) не се различава значимо от този при пациенти на възраст >8 до 18 години (0,081 [0,035-0,126] l/kg/h, N=8). При педиатрични пациенти с тегло >45 kg не са наблюдавани клинично значими разлики в нормализирания по тегло CL между пациентите на възраст от ≥2 до ≤8 години (0,050 l/kg/h, N=1) и тези на възраст > 8 до 18 години (0,044 [0,014-0,121] l/kg/h, N=25). Не е наблюдавана клинично значима разлика на CL между пероралния и интравенозния прием в малката кохорта на педиатрични пациенти, получаващи пероралната N=19 или интравенозната форма самостоятелно (N=21)).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тетрациклините са слабо токсични антибиотици. LD50 след перорално прилагане на мишки и плъхове е > 3 000 mg/kg.

Доксициклин се понася добре от плъхове, третиран перорално с дози от 250 mg/kg дневно за 1 година (непубликувани данни). Приложен на кучета, той причинява повишаване на активността на ASAT и алкална фосфатаза.

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на доксициклин. Въпреки това има доказателства за онкогенна активност при



плъхове в проучвания с подобни антибиотици, окситетрациклин (адренални и хипофизарни тумори) и моноциклин (тумори на щитовидната жлеза).

Въпреки ,че проучвания за оценка на мутагенния потенциал на доксициклин не са провеждани при *in vitro* изследвания върху клетки на бозайници има съобщения за позитивни резултати при приложение на подобни антибиотици (тетрациклин, окситетрациклин).

Доксициклин, приеман перорално в дози до 250 mg/kg/ден няма видим ефект върху фертилитета на женските плъхове. Ефектът върху мъжкия фертилитет не е проучван. Няма данни за тератогенен ефект на продукта върху плъхове, третиран с 50 и 250 mg/kg (непубликувани данни). Когато се прилага на жени във втората половина на бременността, на кърмачки или на деца до 8 години, може да се появи преходно потъмняване на зъбите на детето.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Алгинова киселина
Натриев лаурилсулфат
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

Състав на твърдата желатинова капсула:

Индиго кармин-FD&C син 2 (E132)
Хинолиново жълто (E104)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 6 капсули в блистер от PVC/Al фолио.
По 1 блистер в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20010003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12.10.1981 г.
Дата на последно подновяване: 27.05.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

