

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вибрамицин 100 mg диспергиращи се таблетки
Vibramycin 100 mg dispersible tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 100 mg доксициклин (doxycycline) като доксициклин монохидрат.

Доксициклин е широкоспектърен синтетичен антибиотик, получен от окситетрациклин като доксициклин монохидрат. Химическото наименование на този светложълт кристален прах е алфа-6-деокси-5-окситетрациклин. Доксициклин притежава висока степен на мастна разтворимост и нисък афинитет към свързване с калций. Той е много стабилен в нормалния човешки серум. Доксициклин няма да деградира до епианхидро форма.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергиращи се таблетки

Делими, зелени, кръгли таблетки с разделителна черта в центъра от едната страна и отпечатък „VN“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение

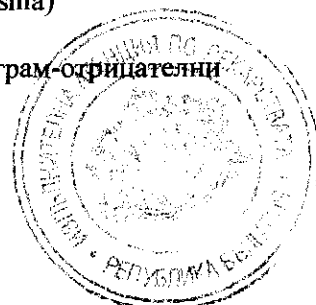
Вибрамицин е показан за лечение на следните инфекции:

- Петниста треска от скалистите планини, тиф и тифна група, Q-треска, рикетсиоза и кърлежова треска, причинени от *Rickettsiae*;
- Респираторни инфекции, причинени от *Mycoplasma pneumoniae*;
- Пситакоза, причинена от *Chlamydia psittaci*;
- Lymphogranuloma venereum, причинена от *Chlamydia trachomatis*;
- Неусложнени уретрални, ендоцервикални или ректални инфекции при възрастни, причинени от *Chlamydia trachomatis*;
- Трахома, причинена от *Chlamydia trachomatis*, въпреки че не винаги инфекциозният агент се елиминира, определено чрез имунофлуоресцентни методи;
- Инклузионен конюнктивит, причинен от *Chlamydia trachomatis*, който може да бъде лекуван само с перорален доксициклин или в комбинация с локални средства;
- Остър епидидимоорхит, причинен от *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*;
- Granuloma inguinale (донованоза), причинена от *Calymmatobacterium granulomatis*;
- Ранна фаза (стадий 1 и 2) на Лаймската болест, причинена от *Borrelia burgdorferi*;
- Рецидивираща треска, пренасяна от въшки, причинена от *Borrelia recurrentis*;
- Рецидивираща треска, пренасяна от кърлежи, причинена от *Borrelia duttonii*;
- Негонококов уретрит, причинен от *Ureaplasma urealyticum* (T-Mycoplasma)

Вибрамицин е показан също за лечение на инфекции, причинени от следните грам-отрицателни микроорганизми:

- *Acinetobacter* spp.;
- *Bacteroides* spp.;
- *Fusobacterium* spp.;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060728
Разрешение №	BE/МА/MP-52.008/19.10.2020
Собрание №	3117-17460, 15-04-2022



- Бруцелоза, причинена от *Brucella* spp. (в комбинация със стрептомицин);
- Чума, причинена от *Yersinia pestis*;
- Туларемия, причинена от *Francisella tularensis*;
- Бартонелоза, причинена от *Bartonella bacilliformis*;
- *Campylobacter fetus*.

Тъй като много от щамове на посочените по-долу микроорганизми са показали резистентност към тетрациклини, се препоръчва извършването на микробиологично изследване и антибиограма.

Вибрамицин е показан за лечение на инфекции, причинени от следните грам-отрицателни микроорганизми, когато антибиограмата показва подходяща чувствителност към лекарството:

- *Shigella* species;
- Неусложнена гонорея, причинена от *Neisseria gonorrhoeae*;
- Респираторни инфекции, причинени от *Haemophilus influenzae*;
- Респираторни и уринарни инфекции, причинени от *Klebsiella* species;
- *Escherichia coli*;
- *Enterobacter aerogenes*;
- *Moraxella catarrhalis*.

Вибрамицин е показан за лечение на инфекции, причинени от следните грам-положителни микроорганизми, когато антибиограмата показва подходяща чувствителност към лекарството:

- *Streptococcus* spp.: Установено е, че известен процент щамове на *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus faecalis* са резистентни към тетрациклинови лекарства. Следователно тетрациклините не трябва да се използват за лечение на стрептококови инфекции, освен ако микроорганизмът не е показал чувствителност;
- Антракс, причинен от *Bacillus anthracis*, включително и респираторната форма на заболяването (след експозиция): за намаляване на честотата или прогресията на заболяването след експозиция на *Bacillus anthracis* под формата на аерозол.

При инфекции на горните дихателни пътища, дължащи се на група А бета-хемолитични стрептококи, обикновено пеницилин е средството на първи избор, включително за профилактика на ревматична треска. Това включва:

- Инфекция на горните дихателни пътища, причинена от *Streptococcus pneumoniae*;
- Респираторни, кожни и мекотъкани инфекции, причинени от *Staphylococcus aureus*. Тетрациклините не са средство на избор при лечението на стафилококови инфекции.

Когато пеницилин е противопоказан, доксициклин е алтернативно лекарство при лечението на:

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

Добавъчна терапия

При остра интестинална амебиаза доксициклин намира добро приложение като добавъчна терапия към амебицидни лекарства.

При тежки форми на акне вулгарис, доксициклин намира добро приложение като добавъчна терапия.



Лечение и профилактика

Вибрамицин е показан за профилактика и лечение на следните инфекции:

- Малария, причинена от *Plasmodium falciparum* (в областите с резистентни на хлорохин *P. falciparum*);
- Лептоспироза, причинена от вид *Leptospira*;
- Холера, причинена от *Vibrio cholerae*.

Профилактика

Вибрамицин е показан за профилактика на следните състояния:

- Тиф, причинен от *Rickettsia tsutsugamushi*;
- "Пътническа диария", причинена от ентеротоксигенни *Escherichia coli*.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Трябва да се помни, че обичайната дозировка и честота на приложение на доксициклин се различават от тези на повечето тетрациклини. Приложението на по-високи от препоръчаните дози може да доведе до повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции. Терапията трябва да продължи най-малко 24 до 48 часа след отзвучаване на симптомите и спадане на температурата. Когато се използва при стрептококови инфекции, терапията трябва да продължи 10 дни с оглед предотвратяване развитието на ревматичен пристъп или гломерулонефрит.

Възрастни и деца на възраст 12 години до по-малко от 18 години

Обичайната доза Вибрамицин при възрастни и деца на възраст 12 години до по-малко от 18 години е 200 mg на първия ден от лечението (приложени еднократно или по 100 mg на всеки 12 часа), след което се продължава със 100 mg дневно (приложени еднократно или по 50 mg на всеки 12 часа). При лечение на по-тежки инфекции (особено хронични инфекции на уринарния тракт) през целия курс на лечение се прилагат 200 mg дневно.

Деца на възраст 8 години до по-малко от 12 години (вижте точка 4.4)

Употребата на доксициклин за лечение на остри инфекции при деца на възраст 8 години до по-малко от 12 години трябва да бъде внимателно обоснована в ситуации, при които други лекарства не са налични, няма вероятност да са ефективни или са противопоказани. В такива ситуации дозите за лечение на остри инфекции са:

- При деца с тегло 45 kg или по-малко - първоначална доза: 4,4 mg/kg (единична или разделена на 2 отделни дози) с под държаща доза: 2,2 mg/kg (единична или разделена на 2 отделни дози). При лечението на по-тежки инфекции трябва да се прилагат до 4,4 mg/kg в хода на лечението.
- При деца с тегло над 45 kg - трябва да се използва дозата, прилагана при възрастни.

Деца на възраст от раждането до по-малко от 8 години

Доксициклин не трябва да се използва при деца на възраст под 8 години поради риска от оцветяване на зъбите (вижте точки 4.4 и 4.8).



Рекурентна треска, пренасяна от кърлежи и въшки, и тиф, пренасян от въшки, са лекувани успешно с еднократна перорална доза от 100 или 200 mg, в зависимост от тежестта. Като алтернатива се препоръчва доксициклин в доза 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.

Ранна Фаза на Лаймска болест (стадий 1 и 2): доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно в продължение на 14-60 дни, в зависимост от клиничното състояние, симптомите и индивидуалния отговор на пациента.

Неусложнена уретрална, ендоцервикална или ректална инфекция при възрастни, причинени от *Chlamydia trachomatis*: 100 mg перорално два пъти дневно за 7 дни.

Остър епидидимоорхит, причинен от *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*: цефтриаксон 250 mg интрамускулно или друг подходящ цефалоспорин като еднократна доза плюс 100 mg доксициклин перорално два пъти дневно за 10 дни.

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*: доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за минимум 21 дни.

Неусложнена гонококова инфекция на цервикса, ректума или уретрата, където гонококите са се запазили напълно чувствителни: доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за 7 дни с едновременно приложение на подходящ цефалоспорин или хинолон, като например: цефиксим 400 mg перорално като еднократна доза или цефтриаксон 125 mg интрамускулно като еднократна доза или ципрофлоксацин 500 mg перорално като еднократна доза или офлоксацин 400 mg перорално като еднократна доза.

Неусложнена гонококова инфекция на фаринкса, където гонококите са се запазили напълно чувствителни: доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за 7 дни с едновременно приложение на подходящ цефалоспорин или хинолон, като например: цефтриаксон 125 mg интрамускулно като еднократна доза или ципрофлоксацин 500 mg перорално като еднократна доза или офлоксацин 400 mg перорално като еднократна доза.

Първичен и вторичен сифилис: небременни пациенти с първичен или вторичен сифилис, които са алергични към пеницилин, могат да бъдат лекувани със следния дозов режим: доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за 2 седмици, като алтернатива на пеницилиновата терапия.

Латентен и третичен сифилис: небременни пациенти с латентен или третичен сифилис, които са алергични към пеницилин, могат да бъдат лекувани със следния дозов режим: доксициклин 100 mg перорално два пъти дневно за 2 седмици, като алтернатива на пеницилиновата терапия, ако е известно, че давността на инфекцията е по-малка от 1 година. В противен случай доксициклин трябва да се приема в продължение на 4 седмици.

Остра тазово-възпалителна болест:

Хоспитализирани пациенти: доксициклин 100 mg на всеки 12 часа плюс цефокситин 2 g интравенозно на всеки 6 часа или цефотетан 2 g интравенозно на всеки 12 часа за минимум 4 дни и най-малко 24 до 48 часа след подобряване на състоянието на пациента. След това приложението на доксициклин продължава перорално по 100 mg два пъти дневно, като целият курс 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 цефокситин 2 g



интрамускулно, плюс пробеницид 1 g перорално като еднократна доза едновременно еднократно или друг парентерален цефалоспорин от трето поколение (напр. цефтизоксим или цефотаксим).

Акне вулгарис: 50-100 mg дневно за период до 12 седмици.

За лечение на хлороквин-резистентна малария фалпипарум: 200 mg дневно за минимум 7 дни. Поради потенциалната тежест на инфекцията, винаги в комбинация с доксициклина трябва да се дава и бързо действащ шизонтоцид, като хинин; препоръките за дозата на хинина са различни за различните географски райони.

За профилактика на малария: 100 mg дневно при възрастни; за деца на възраст над 8 години се прилага доза от 2 mg/kg дневно в един прием до достигане на дозата за възрастни. Профилактиката може да започне 1-2 дни преди отпътуване за области, засегнати от малария. Ежедневната профилактика трябва да продължи през цялото пътуване в маларийните области и 4 седмици след напускане на маларийната област.

За лечение и селективна профилактика на холера при възрастни: 300 mg като еднократна доза.

За профилактика на тиф: 200 mg като еднократна перорална доза.

За профилактика на "пътническа" диария при възрастни: 200 mg на първия ден от пътуването (приложени като еднократна доза или 100 mg на всеки 12 часа), последвани от 100 mg дневно през целия престой в определения район. Няма данни за профилактичното приложение на лекарството с продължителност над 21 дни.

За профилактика на лептоспироза: 200 mg перорално веднъж седмично през целия престой в засегнатата област и 200 mg след напускане на района. Няма данни за профилактичното приложение на лекарството с продължителност над 21 дни.

За лечение на лептоспироза: 100 mg перорално два пъти дневно за 7 дни.

Инхалаторна форма на антракс (след експозиция):

Възрастни: 100 mg доксициклин перорално два пъти дневно за 60 дни.

Деца: с тегло под 45 kg - 2,2 mg/kg телесно тегло перорално два пъти дневно за 60 дни. Деца с тегло 45 kg или повече трябва да получават дозата за възрастни (вж. точка 4.4).

Петниста треска от скалистите планини:

Доксициклин е първата линия на лечение за възрастни и деца на всички възрасти:

Възрастни: 100 mg на всеки 12 часа.

Деца: с тегло под 45 kg: 2,2 mg/kg телесно тегло, прилаган два пъти дневно. Децата с тегло 45 kg или повече трябва да получават дозата за възрастни (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да продължат да бъдат лекувани поне 3 дни след отзвучаване на треската до получаване на доказателства за клинично подобрене. Минималният курс на лечение е 5-7 дни.

Проучванията към настоящия момент показват, че приложението на доксициклин в обичайните препоръчителни дози не води до прекомерно натрупване на антибиотика при пациенти с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Диспергиращите се таблетки Вибрамицин могат да се приемат цели с достатъчно количество течност или да се суспендират в около 50 ml вода и така да бъдат погълнати.



Препоръчва се приемът на капсулните или таблетните форми на тетрациклините да става с достатъчно количество течност, за да се намали рискът от езофагеално дразнене и улцерация.

Ако се появи дразнене на стомаха, се препоръчва Вибрамицин да се приема с храна или мляко. Проучвания показват, че абсорбцията на доксициклин не се повлиява съществено от едновременния прием на храна или мляко.

4.3 Противопоказания

Това лекарство е противопоказно при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. или към някой от тетрациклините.

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 в растежа на фибулата при недоносени, при които е прилаган перорално тетрациклин в дози от 25 mg/kg на всеки 6 часа. Тази реакция е доказано обратима след прекъсване на лечението.

Приложението на лекарства от тетрациклиновия клас по време на развитието на зъбите (втората половина на бременността, кърмаческата възраст и детската възраст до 8 години) може да причини трайно оцветяване на зъбите (жълто-сиво-кафяво). Тази нежелана реакция се свързва по-често с продължителната употреба на лекарствата, но е наблюдавана и при по-кратки, но повтарящи се курсове. Има съобщения също и за хипоплазия на емайла.

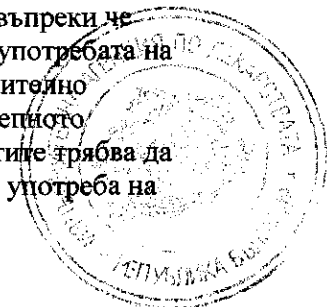
Към употреба на доксициклин при педиатрични пациенти на възраст под 8 години следва да се пристъпи, само ако потенциалните ползи превишават рисковете при тежки или животозастрашаващи състояния (напр. петниста треска от скалистите планини) и само когато няма подходящи алтернативни лечения.

Въпреки че рискът от трайно оцветяване на зъбите при деца на възраст от 8 години до по-малко от 12 години е нисък, употребата на доксициклин трябва да бъде внимателно обоснована в ситуации, при които други лекарства не са налични, няма вероятност да са ефективни или са противопоказани.

Общи

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

С употребата на тетрациклини, включително доксициклин, се свързва появата на доброкачествена интракраниална хипертония (*pseudotumor cerebri*). Обикновено доброкачествената интракраниална хипертония (*pseudotumor cerebri*) е преходна, въпреки че вследствие на нея се съобщават случаи на постоянна загуба на зрение, свързани с употребата на тетрациклини, включително доксициклин. Ако по време на лечението възникне зрительно нарушение, е задължителна незабавна офталмологична оценка. Тъй като вътречерепното налягане може да остане повишено седмици след спиране на лекарството, пациентите трябва да бъдат наблюдавани, докато се стабилизират. Трябва да се избягва едновременната употреба на



изотретиноин и доксициклин, тъй като е известно, че изотретиноин също причинява доброкачествена интракраниална хипертония (*pseudotumor cerebri*).

Псевдомембранозен колит е съобщаван при приложението на почти всички антибактериални средства, включително доксициклин, като тежестта варира от лека до животозастрашаваща. Важно е да се има предвид тази диагноза при пациенти, които страдат от диария, появила се след приложението на антибактериални средства.

Clostridium difficile свързана диария (CDAD) е съобщавана при приложението на почти всички антибактериални средства, включително доксициклин, като тежестта може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства променя нормалната флора на дебелото черво, което води до свъхрастеж на *C. difficile*.

C. difficile произвежда токсини А и В, които допринасят за развитието на CDAD. Хипертоксин, произвеждан от щамове на *C. difficile*, причинява повишена заболяемост и смъртност, като тези инфекции могат да бъдат рефрактерни на антимикробно лечение и да изискват колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след антибиотична употреба. Необходима е щателна анамнеза, тъй като е съобщавано за поява на CDAD над два месеца след приложението на антибактериални средства.

Използването на антибиотици може понякога да доведе до свъхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъбички. Постоянното наблюдение на пациента е много важно. При поява на резистентни микроорганизми антибиотикът трябва да бъде спряен и да се назначи подходяща терапия.

Случаи на езофагит и езофагеални улцерации са съобщавани при пациенти, приемали капсулни и таблетни форми на лекарства от тетрациклиновия клас, включително доксициклин. Повечето от тези пациенти са приемали лекарствата непосредствено преди лягане.

Антианаболното действие на тетрациклините може да предизвика повишаване на уреята в серума. Проучванията към момента показват, че този антианаболен ефект не се проявява при приложение на доксициклин при пациенти с увредена бъбречна функция.

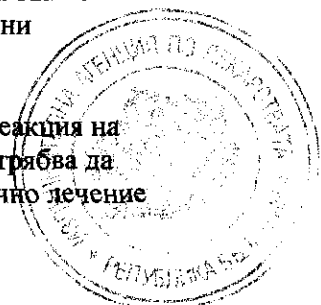
Съобщава се рядко за отклонения във функцията на черния дроб, в резултат както на перорално, така и на парентерално приложение на тетрациклини, включително доксициклин.

При продължителна терапия е необходимо провеждането на периодична лабораторна оценка на органните системи, включително хематологични, бъбречни и чернодробни изследвания.

Фоточувствителност, която се манифестира с прекомерна реакция на слънчево изгаряне, е наблюдавана при някои пациенти, приемащи тетрациклини, включително доксициклин. Пациенти, които е вероятно да бъдат изложени на директна слънчева или ултравиолетова светлина, трябва да бъдат предупредени за възможната поява на тази нежелана реакция при употребата на тетрациклинови лекарства, а лечението трябва да се прекрати още при първата поява на кожен еритем.

При лечение на венерически заболявания, когато има съмнения за съпътстващ сифилис, трябва да се използват подходящи диагностични процедури, включително микроскопия на тъмно зрително поле. Във всички такива случаи е необходимо провеждането на ежемесечни серологични тестове в продължение най-малко на 4 месеца.

Възможно е някои пациенти с инфекции, предизвикани от спирохети, да получат реакция на Jarisch-Herxheimer скоро след започване на лечението с доксициклин. Пациентите трябва да бъдат уверени, че това е обичайно, самоограничаващо се следствие при антибиотично лечение на инфекции, предизвикани от спирохети.



Тетрациклините могат да предизвикат екзацербация на системен лупус еритематозус (вж. точка 4.8).

Инфекциите, причинени от група А бета-хемолитични стрептококи, трябва да се лекуват поне 10 дни.

Информация за пациентите

Всички пациенти, приемащи доксициклин, трябва да бъдат посъветвани:

- да избягват излагане на интензивна слънчева или изкуствена ултравиолетова светлина, докато приемат доксициклин, и да прекратят лечението, ако се появи фототоксичност (напр. кожен обрив и др.). Трябва да се обмисли използването на подходящи слънцезащитни средства.
- да приемат значително количество течности заедно с доксициклин, за да намалят риска от езофагеално дразнене и улцерация.
- че абсорбцията на тетрациклините е понижена, когато се приема бисмутов субсалицилат
- че употребата на доксициклин би могла да повиши вероятността за поява на вагинална кандидоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има съобщения за удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи варфарин и доксициклин. Тъй като тетрациклините потискат плазмената протромбинова активност, при пациенти, които получават антикоагулантна терапия, може да се наложи намаляване на дозата на антикоагуланта.

Поради това, че бактериостатичните лекарства могат да повлияят бактерицидното действие на пеницилина, се препоръчва да се избягва едновременната употреба на доксициклин с пеницилин.

Абсорбцията на тетрациклините се нарушава от антиациди, които съдържат алуминий, калций, магнезий или други лекарства, съдържащи тези катйони, желязосъдържащи препарати или бисмутови соли.

Алкохол, барбитурати, карбамазепин и фенитоин намаляват времето на полуживот на доксициклин.

Съобщавано е, че едновременната употреба на тетрациклин и метоксифлуран води до фатална бъбречна токсичност.

Едновременното приложение с тетрациклин може да намали ефективността на пероралните контрацептиви.

Взаимодействие с лабораторни тестове

Може да има фалшиво повишаване на резултатите при изследване на урина за съдържание на катехоламини поради взаимодействие с флуоресцентния тест.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Доксициклин не е проучван при бременни пациентки. Той не бива да се използва при бременни жени, освен в случаите, когато лекарят прецени, че потенциалната полза е по-голяма от възможния риск (вж. точка 4.4).



Резултатите от проучванията при животни показват, че тетрациклините преминават през плацентата, откриват се в тъканите на плода и могат да имат токсични ефекти върху развитието на плода (най-често свързани със забавяне на скелетното развитие). Има доказателство за ембриотоксичност при животни, лекувани с доксициклин в ранните етапи на бременността.

Кърмене

Както при други тетрациклини, доксициклин формира стабилен калциев комплекс във всяка костнообразуваща тъкан. Наблюдавано е намаление в скоростта на растеж на фибулата при недоносени деца, на които е даван перорален тетрациклин в дози от 25 mg/kg на всеки 6 часа. Тази реакция е доказано обратима, когато приемът на лекарството бъде спрял (вж. раздел 4.4). Доксициклин трябва да се избягва при кърмещи жени, тъй като тетрациклините, вкл. доксициклин, преминават в майчиното мляко при кърмачки, приемащи лекарство от този клас.

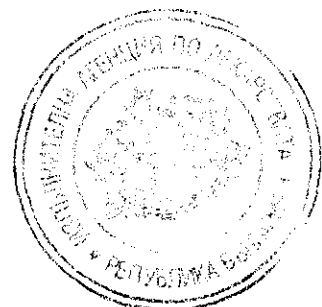
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на доксициклин върху способността за шофиране и работа с машини не е проучван. Няма доказателства, които да предполагат, че доксициклин може да повлияе тези способности.

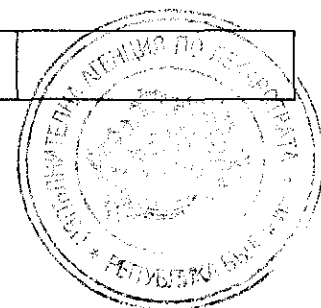
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Всички нежелани лекарствени реакции са изброени по-долу по MedDRA системо-органен клас и по честота.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи тетрациклини, в това число и доксициклин.



Системо- органен клас	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1000	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Хемолитична анемия, неутропения, тромбоцитопения, еозинофилия	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителн ост (вкл. анафилактичен шок, анафилактична реакция, анафилктоидна реакция, ангиоедем, екзацербация на системен лупус еритематозус (вж. точка 4.4), перикардит, серумна болест, пурпура на Henoch-Schonlein, хипотония, диспнея, тахикардия, периферен оток и уртикария)		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, (DRESS), реакция на Jarisch- Herxheimer (вж. точка 4.4) ^a	
Нарушения на ендокринната система			Кафяво-черно микроскопско обезцветяване на щитовидната жлеза	
Нарушения на метаболизма и храненето			Понижен апетит	
Нарушения на нервната система	Главоболие		Доброкачествена интракраниална хипертония (<i>pseudotumor cerebri</i>) ^b , бомбиране на фонтанелата	
Нарушения на ухото и лабиринта			Шум в ушите	
Нарушения на очите			Зрителни нарушения	
Съдови нарушения			Зачервяване на лицето	



Стомашно-чревни нарушения	Гадене/ повръщане	Диспепсия (киселини/ гастрит)	Панкреатит, псевдомембранозен колит, <i>Clostridium difficile</i> свързан колит, езофагеална язва, езофагит, ентероколит, възпалителни изменения (със свръхрастеж на гъбички) в аногениталната област, дисфагия, коремна болка, диария, глосит	Оцветяване на зъбите ^d
Хепатобилиарни нарушения			Хепатотоксичност, хепатит, абнормна чернодробна функция	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Реакция на фоточувствителност, обрив, вкл. макуло- папулозни и еритематозни обриви		Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens- Johnson, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, фотоонихолиза, хиперпигментация на кожата ^c	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия, миалгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишена урея в кръвта	

^a при инфекции, предизвикани от спирохети, лекувани с доксициклин

^b Съобщава се за доброкачествена интракраниална хипертония във връзка 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 предполага възможна диагноза на интракраниална хипертония. Ако по време на лечението с тетрациклин има подозрения за повишаване на интракраниалното налягане, приложението трябва да се прекрати.

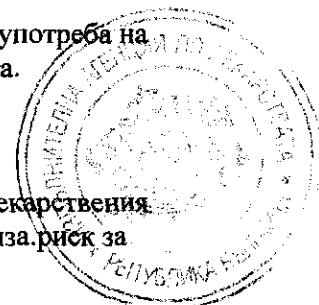
^c свързва се с доброкачествена интракраниална хипертония;

^d Има съобщения за обратимо и повърхностно оцветяване на постоянните зъби при употреба на доксициклин, но от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

^e 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. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране да се преустанови лечението, да се приложат симптоматично лечение и поддържащи мероприятия. Диализата не променя серумния полуживот и затова не е от полза при лечение на случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Доксициклин е преди всичко бактериостатичен, като се счита, че проявява своето антимикробно действие чрез инхибиране на протеиновия синтез. Доксициклин е активен срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми, включително:

Грам-отрицателни бактерии

Acinetobacter spp. (познати преди като *Mima* и *Herellea spp.*)

Bacteroides spp.

Bartonella bacilliformis

Brucella spp.

Calymmatobacterium granulomatis

Campylobacter fetus

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

Francisella tularensis (познати преди като *Pasteurella tularensis*)

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Shigella spp.

Vibrio cholera (познати преди като *Vibrio comma*)

Yersinia Pestis (познати преди като *Pasteurella pestis*)

Грам-положителни бактерии

Алфа-хемолитични стрептококи (група зеленеещи)

Enterococcus група (*S. faecalis* и *S. faecium*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Други микроорганизми

Actinomyces spp.

Bacillus anthracis

Balantidium coli

Borrelia burgdorferi

Borrelia duttonii

Borrelia recurrentis

Chlamydia psittaci

Chlamydia trachomatis

Clostridium spp.



Entamoeba spp.
Fusobacterium spp.
Leptotrichia buccalis (познати преди като *Fusobacterium fusiforme*)
Leptospira spp.
Listeria monocytogenes
Mycoplasma pneumoniae
Plasmodium falciparum (само безполови еритроцитни форми)
Propionibacterium acnes
Rickettsiae
Treponema pallidum
Treponema pertenuis
Ureaplasma urealyticum

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Тетрациклините се абсорбират добре и се свързват с плазмените протеини в различна степен. Концентрират се от черния дроб в жлъчката и се екскретират с урината и фецеса във високи концентрации и в биологично активна форма. Доксициклин се абсорбира практически напълно след перорално приложение. Проучванията до момента показват, че абсорбцията на доксициклин, за разлика от някои други тетрациклини, не се повлиява значително от приема на храна или мляко.

Биотрансформация

След приложение на доза от 200 mg при здрави доброволци максималните средни плазмени концентрации са 2,6 микрограма/ml доксициклин на втория час, след което спадат на 1,45 микрограма/ml на 24-ия час.

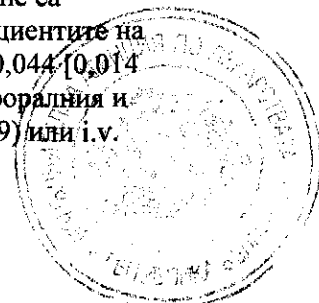
Елиминиране

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

Деца и юноши (на възраст от 2 до 18 години)

Популационният фармакокинетичен анализ на ограничени данни за концентрация – време на доксициклин след стандартно лечение с интравенозен (i.v.) 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 телесното тегло CL на доксициклин при пациентите на възраст от ≥ 2 до ≤ 8 години (медиана [диапазон] 0,071 [0,041 – 0,202] l/kg/h, N=10) не се различава значимо от този при педиатрични пациенти на възраст от >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 теглото CL между пациентите на възраст от ≥ 2 до ≤ 8 години (0,050 l/kg/h, N=1) и тези на възраст от >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 i.v. приема в малката кохорта педиатрични пациенти, получаващи пероралната (N=19) или i.v. форма самостоятелно (N=21).

5.3 Предклинични данни за безопасност



Карциногенен потенциал

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 (адреналин и хипофизарни тумори) и моноциклин (тумори на щитовидната жлеза).

Мутагенен потенциал

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

Репродуктивна токсичност

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества:

Силициев диоксид, колоиден безводен
Микрокристална целулоза и кармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Хинолиново жълто (E 104)
Индиготин (E 132)

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Да се предпазва от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия, съдържаща блистери с 5 или с 10 таблетки.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles



Белгия

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС

“Беста Мед” ЕООД, ул. “Кънчо Скорчев” №8, 5350 Трявна, България

9. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060728

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

Дата на първо разрешаване: 13 декември 2006 г.

Дата на последно подновяване: 09 февруари 2012 г.

11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2020

