ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДОКСИЦИКЛІН-ДАРНИЦЯ

(DOXYCYCLINE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: doxycycline;

1 капсула містить доксицикліну хіклату (у перерахуванні на доксициклін) 100 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, крохмаль картопляний, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді капсули з кришечкою та корпусом жовтого кольору, що містять порошок жовтого із зеленуватим відтінком кольору з білими вкрапленнями.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосовування. Тетрацикліни. Доксициклін. Код АТХ J01A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Доксициклін – напівсинтетичний антибіотик групи тетрациклінів широкого спектра дії. Зумовлює бактеріостатичну дію за рахунок пригнічення синтезу білка збудників у результаті блокування зв'язку аміноацил-транспортної РНК (тРНК) з комплексом «інформаційна РНК (іРНК) – рибосома».

Доксициклін активний щодо грампозитивних бактерій: аеробних коків – *Staphylococcus spp.* (у т. ч. тих, що продукують пеніциліназу), *Streptococcus spp.* (у т. ч. *Streptococcus pneumoniae*); аеробних спороутворюючих бактерій – *Bacillus anthracis*; аеробних неспороутворюючих бактерій – *Clostridium spp.*

Також активний щодо грамнегативних бактерій: аеробних коків – *Neisseria gonorrhoeae*; аеробних бактерій – *Escherichia coli*; *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella pertussis*, а також відносно *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.*, *Mycoplasma spp.*,

Chlamydia spp.

До дії доксицикліну стійкі: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, більшість штамів *Bacteroides fragilis*.

Фармакокінетика.

Лікарський засіб швидко всмоктується з травного тракту, практично незалежно від присутності їжі. Зв'язується з білками плазми крові на 80–90 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2 години після прийому лікарського засобу. Залежно від дози терапевтична концентрація доксицикліну в крові зберігається протягом 18−24 годин. Швидко розподіляється у більшість рідин організму, включаючи жовч, секрет навколоносових пазух, плевральну, синовіальну та асцитичну рідини. Концентрація у спинномозковій рідині змінюється і після парентерального застосування може становити 10−25 % від концентрації у сироватці крові. Виводиться з організму повільно. Період напіввиведення лікарського засобу – 12–22 години. Значна частина доксицикліну виводиться у незміненному стані з фекаліями, приблизно 40 % – із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, а також деякими іншими мікроорганізмами, а саме:

– *інфекції дихального тракту:* пневмонія та інші захворювання нижніх дихальних шляхів, спричинені чутливими штамами *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae*; пневмонія, спричинена *Mycoplasma pneumoniae*; хронічні бронхіти, синусити;

– *інфекції сечовивідного тракту:* інфекції, спричинені чутливими штамами виду *Klebsiella*, *Enterobacter*, а також бактеріями *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*;

– *інфекції, що передаються статевим шляхом:* інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*, включаючи неускладнені уретральні та ендоцервікальні інфекції та інфекції прямої кишки; негонококові уретрити, спричинені *Ureaplasma urealyticum* (*T-mycoplasma*); м’який шанкр, пахова гранульома, венерична гранульома; лікарський засіб є альтернативним для лікування гонореї та сифілісу;

– *інфекції шкіри:* акне, при необхідності застосування антибіотикотерапії.

Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до тетрациклінів, а саме:

– *офтальмологічні інфекції:* інфекції, спричинені чутливими бактеріями *gonococci, staphylococci* та *Haemophilus influenza*. Інфекція, що спричиняє трахому, не завжди елімінується, що підтверджується при проведенні імунофлуоресцентного аналізу. Для

лікування паратрахоми лікарський засіб можна застосовувати як монотерапію чи в комбінації з іншими лікарськими засобами;

– *рикетсійні інфекції:* група висипних тифів, плямиста гарячка скелястих гір, гарячка Ку, кліщова гарячка, ендокардит, спричинений *Coxiella*;

– *інші інфекції:* орнітоз, бруцельоз (при застосуванні у комбінації зі стрептоміцином), холера, бубонна чума, епідемічний поворотний тиф, кліщова поворотна гарячка, туляремія, меліоїдоз; тропічна малярія, резистентна до хлороквіну, та гострий кишковий амебіаз (при застосуванні у комбінації з амебіцидом).

Профілактика таких станів: японська річкова лихоманка, діарея мандрівника (спричинена ентеротоксичною *Esherihia coli*), лептоспіроз, малярія. Профілактику малярії слід проводити відповідно до діючої практики через можливість розвитку резистентності.

Альтернативне лікування: лептоспірозу, газової гангрени, правця.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до тетрациклінів або до інших компонентів лікарського засобу; порфірія; тяжка печінкова недостатність; лейкопенія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні лікарського засобу з іншими лікарськими засобами можливе:

з антацидами (алюмінієвими, кальцієвими, магнієвими), каоліном, магнієвмісними проносними засобами, натрію гідрокарбонатом, лікарськими засобами заліза та цинку, сукральфатом, холестираміном, холестиполом – зниження всмоктування доксицикліну;

з барбітуратами, карбамазепіном, примідоном, рифампіцином, фенітоїном – зниження концентрації в плазмі крові та скорочення періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) доксицикліну (індукція монооксигеназ і прискорення біотрансформації), що може призвести до зниження антибактеріального ефекту;

з антитромботичними засобами, непрямими антикоагулянтами – потенціювання ефекту останніх; може виникнути необхідність у зниженні дози антикоагулянтів;

з циклоспорином – збільшення концентрації циклоспорину у плазмі крові; дану комбінацію слід застосовувати під ретельним наглядом;

з метоксифлураном – летальна токсична дія на нирки;

з ретиноїдами – збільшення ризику внутрішньочерепної гіпертензії; не слід застосовувати дану комбінацію;

з метотрексатом – збільшення токсичності останнього; дану комбінацію слід застосовувати з обережністю;

з гормональними контрацептивами – зниження їх ефективності та підвищення частоти

проривних кровотеч при прийомі естрогенвмісних пероральних контрацептивів;

з пеніцилінами – зниження ефективності останніх;

з пероральними вакцинами проти черевного тифу – зниження ефективності останніх; не слід застосовувати дану комбінацію.

Слід уникати одночасного застосування ізотретиноїну або інших системних ретиноїдів та доксицикліну. Застосування кожної з цих речовин окремо було асоційоване з розвитком доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії (псевдопухлини головного мозку).

Особливості застосування.

Для зменшення подразнення шлунка лікарський засіб необхідно приймати під час їжі, запиваючи достатньою кількістю води.

При тривалому застосуванні лікарського засобу слід регулярно контролювати склад периферичної крові, проводити функціональні печінкові проби, визначати вміст сечовини в сироватці крові.

При лікуванні інфекцій, спричинених β-гемолітичними стрептококами групи А, тривалість лікування повинна становити щонайменше 10 днів.

При лікуванні венеричних хвороб з підозрою на супутній сифіліс слід застосувати належні діагностичні процедури, включаючи мікроскопію у темному полі та інші аналізи. У таких випадках необхідно проводити щомісячні серологічні тести протягом не менше 4 місяців.

З обережністю застосовувати лікарський засіб хворим з порушенням функції печінки або особам, які отримують потенційно гепатотоксичні лікарські засоби. Про порушення функції печінки, пов'язані з пероральним або парентеральним прийомом тетрациклінів, включаючи доксициклін, повідомлялося вкрай рідко.

З обережністю застосовувати лікарський засіб хворим на міастенію гравіс тому, що лікарські засоби групи тетрациклінів, включаючи доксициклін, можуть викликати слабку нейром’язову блокаду.

Екскреція доксицикліну нирками у пацієнтів з нормальною функцією нирок становить приблизно 40 % за 72 години. Цей діапазон може знизитись до 1–5 % за 72 години в осіб з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 10 мл/хв). Дослідження не виявили значної різниці у періоді напіввиведення доксицикліну з сироватки крові в осіб з нормальною і порушеною функцією нирок. Гемодіаліз не впливає на період напіввиведення лікарського засобу з сироватки крові.

Антианаболічна дія тетрациклінів може призвести до збільшення в крові рівня сечовини. Антианаболічний ефект не виявлявся при застосуванні доксицикліну у пацієнтів з порушеннями функції нирок.

У деяких осіб, які приймали тетрацикліни, включаючи доксициклін, були відзначені реакції світлочутливості. Під час лікування доксицикліном і протягом 4–5 днів після його закінчення рекомендується захищати відкриті ділянки тіла від прямого сонячного світла та штучного УФ-опромінення. Лікування тетрациклінами, у тому числі доксицикліном, слід негайно припинити

при перших проявах еритеми на шкірі.

Лікування антибактеріальними лікарськими засобами може призвести до надлишкового росту нечутливих мікроорганізмів, включаючи мікроорганізми роду *Candida*. Для профілактики розвитку кандидозу одночасно з доксицикліном рекомендується застосовувати протигрибкові лікарські засоби.

Лікування антибактеріальними лікарськими засобами змінює нормальну флору товстого кишечнику, що призводить до надлишкового росту нечутливих мікроорганізмів, включаючи *Clostridium difficile*. Повідомляється про випадки діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, при застосуванні майже всіх антибактеріальних лікарських засобів. Діарея може варіювати від легкої форми до такої, що становить загрозу для життя. Пацієнтам, які приймають антибактеріальні лікарські засоби, слід перебувати під ретельним наглядом через те, що діарея, спричинена *Clostridium difficile*, може виникнути протягом двох місяців після прийому антибактеріальних лікарських засобів.

У деяких осіб, які приймали антибактеріальні лікарські засоби, включаючи доксициклін, було відзначено розвиток псевдомембранозного коліту. Тяжкість цього ускладнення коливалась від легкої до такої, що становить загрозу для життя. Необхідно розглядати цей діагноз у пацієнтів, які звертаються з приводу діареї внаслідок застосування антибактеріальних лікарських засобів.

У деяких осіб, які приймали капсульовані або таблетовані форми лікарських засобів класу тетрациклінів, включаючи доксициклін, було відзначено розвиток езофагіту і виразок стравоходу. Більшість цих пацієнтів приймали лікарський засіб безпосередньо перед сном або з недостатньою кількістю рідини.

Легка внутрішньочерепна гіпертензія та випинання тім’ячка зареєстровані у новонароджених, які отримували лікарський засіб у максимальній терапевтичній дозі. Дані ускладнення швидко зникали після відміни лікарського засобу.

При дослідженні біоптата щитовидної залози у пацієнтів, які протягом тривалого часу приймали доксициклін, можливе забарвлення тканини у мікропрепаратах у темно-коричневий колір.

Застосування тетрациклінів може призвести до загострення перебігу системного червоного вовчака.

У пацієнтів, які приймали доксициклін, було зареєстровано такі серйозні шкірні реакції, як ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS). При виникненні серйозних шкірних реакцій прийом доксицикліну слід негайно припинити та призначити відповідну терапію.

Повідомлялося про виникнення фотоонихолізису у пацієнтів, які приймали доксициклін.

Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина головного мозку) була асоційована із застосуванням тетрациклінів (включаючи доксициклін). Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина головного мозку) зазвичай має транзиторний характер, але при застосуванні тетрациклінів (включаючи доксициклін) повідомлялося про випадки необоротної втрати зору внаслідок доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії (псевдопухлини головного мозку). У разі виникнення порушення зору під час лікування необхідне невідкладне офтальмологічне обстеження. Оскільки внутрішньочерепний тиск може залишатися підвищеним протягом кількох тижнів після відміни препарату, за пацієнтами необхідно

спостерігати до стабілізації їхнього стану. Слід уникати одночасного застосування ізотретиноїну, як і інших системних ретиноїдів, з доксицикліном, оскільки відомо, що ізотретиноїн також може спричиняти доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію (псевдопухлину головного мозку).

При проведенні флюоресцентного тесту може спостерігатися хибне підвищення рівня катехоламінів у сечі.

Під час лікування не вживати спиртні напої.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності, оскільки 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.

Лікарський засіб протипоказаний у період годування груддю, оскільки тетрацикліни проникають у грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Доки не з’ясована індивідуальна реакція пацієнта на лікарський засіб, слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, оскільки під час лікування доксицикліном можуть спостерігатися порушення зору, запаморочення, артеріальна гіпертензія, дзвін у вухах, затуманення зору, скотома, диплопія, довготривала втрата зору.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовувати внутрішньо під час або після прийому їжі (можна запивати молоком або кефіром).

Дорослим та дітям віком від 12 років з масою тіла більше 45 кг.

У перший день лікування гострих інфекцій добова доза становить 200 мг одноразово або по 100 мг з інтервалом 12 годин, у наступні дні – 100 мг. При лікуванні тяжких інфекцій слід застосовувати лікарський засіб у дозі 200 мг на добу протягом усього періоду лікування.

Тривалість курсу лікування встановлює лікар індивідуально, продовжуючи лікування не менше 24−48 годин після зникнення симптомів захворювання і нормалізації температури тіла.

Дітям віком від 12 років з масою тіла до 45 кг.

У перший день лікування добова доза лікарського засобу становить 4,4 мг/кг маси тіла (за 1 або 2 прийоми), у наступні дні – 2,2 мг/кг маси тіла (за 1 або 2 прийоми). При лікуванні тяжких інфекцій може бути призначена доза лікарського засобу 4,4 мг/кг маси тіла протягом усього періоду лікування.

Особливі випадки застосування.

Акне: лікарський засіб застосовувати у дозі 50 мг на добу протягом 6–12 тижнів.

Інфекції, що передаються статевим шляхом:

– неускладнені інфекції шийки матки, уретральні, ректальні інфекції, викликані *Chlamydia trachomatis*; неускладнені інфекції статевих органів, викликані *Neisseria gonorrhoeae* (виняток – аноректальні інфекції у чоловіків); уретрити, викликані *Ureaplasma urealyticum*: лікарський засіб застосовувати у дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 7 днів;

– орхоепідидиміт, викликаний *Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhoeae*: лікарський засіб застосовувати у дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів;

– первинний та вторинний сифіліс у пацієнтів без підтвердженої вагітності та з алергією на пеніциліни (як альтернативне лікування): лікарський засіб застосовувати у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 14 днів.

Епідемічний поворотний тиф, кліщовий поворотний тиф: лікарський засіб застосовувати у дозі 100–200 мг разово залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Тропічна малярія, резистентна до хлорохіну: лікарський засіб застосовувати у дозі 200 мг на добу протягом не менше 7 днів.

Профілактика малярії: лікарський засіб призначати у дозі: дорослим – 100 мг на добу, дітям від 12 років – від 2,2 мг/кг маси тіла 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 лікарського засобу 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: лікарський засіб застосовувати у дозі 200 мг одноразово.

Профілактика діареї мандрівника у дорослих: лікарський засіб застосовувати: у перший день подорожі – у дозі 200 мг одноразово або по 100 мг з інтервалом 12 годин; протягом наступних днів подорожі – у дозі 100 мг. Інформація щодо застосування лікарського засобу довше ніж 21

день з метою профілактики відсутня.

Профілактика лептоспірозу: лікарський засіб застосовувати у дозі 200 мг 1 раз на тиждень протягом усього часу перебування в регіоні з лептоспірозом та 200 мг лікарського засобу у кінці подорожі. Інформація щодо застосування лікарського засобу довше ніж 21 день з метою профілактики відсутня.

Особливі групи пацієнтів:

– пацієнти літнього віку: лікарський засіб можна застосовувати у звичайних дозах без спеціальних застережень. Доксициклін-Дарниця може бути лікарським засобом вибору для пацієнтів літнього віку, оскільки його застосування менш пов'язане з розвитком подразнення та виразками стравоходу;

– пацієнти з порушенням функції нирок: застосування лікарського засобу в рекомендованих дозах не призводить до кумуляції антибіотика (див. розділ «Особливості застосування»);

– пацієнти з порушенням функції печінки: див. розділ «Особливості застосування».

Діти.

Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 12 років.

Як і інші тетрацикліни, доксициклін формує стабільні кальцієві комплекси у будь-якій тканині, що формує кістки. Зниження рівня росту малої гомілкової кістки спостерігалося у недоношених дітей, які отримували тетрацикліни перорально у дозі 25 мг/кг маси тіла кожні 6 годин. Ця побічна реакція є оборотною при відміні лікарського засобу.

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

Передозування.

Симптоми: посилення проявів побічних реакцій.

Лікування: припинення застосування лікарського засобу, промивання шлунка, підтримуюча та симптоматична терапія. Гемодіаліз неефективний.

Побічні реакції.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: відчуття шуму у вухах.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, біль у животі, дисфагія, нудота, блювання,

діарея. Повідомлялося про виникнення езофагіту і утворення виразки у пацієнтів, які приймали капсули і таблетки доксицикліну. Коліт, викликаний мікроорганізмом *Clostridium difficile*, ентероколіт, запальні ураження (з моніліальним розростанням) в аногенітальній ділянці.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: надходили повідомлення про поодинокі випадки гепатотоксичності з тимчасовим підвищенням значень показників функції печінки, порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит, печінкова недостатність, панкреатит.

З боку нирок та сечовидільної системи: підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня залишкового азоту сечовини.

З боку ендокринної системи: при тривалому застосуванні тетрациклінів спостерігалося коричнево-чорне забарвлення мікропрепарату тканини щитовидної залози. Порушення функції щитовидної залози виявлено не було.

З боку обміну речовин, метаболізму: анорексія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, випинання тім'ячка у новонароджених, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина головного мозку), симптоми якої включали нечіткий зір, скотому та диплопію, повідомлялося про необоротну втрату зору.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, тахікардія, перикардит, припливи, хвороба Шенлейна-Геноха, диспное.

З боку крові та лімфатичної системи: еозинофілія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, порфірія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок, анафілактоїдна пурпура, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, загострення системного червоного вовчака, сироваткова хвороба, задишка, периферичні набряки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, включаючи макулопапульозні та еритематозні висипи; мультиформна еритема, реакції фоточутливості шкіри, фотоонiхолізис, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона (злоякісна ексудативна еритема), синдром Лаєлла (токсичний епідермальний некроліз), медикаментозне висипання із симптомами еозинофілії та системними симптомами (DRESS-синдром).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: артралгія, міалгія.

Інфекції та інвазії: лікування доксицикліном може призвести до розвитку суперінфекцій, таких як стафілококовий ентероколіт, псевдомембранозний коліт, кандидоз шкіри та слизових оболонок з такими проявами: запалення слизової оболонки рота та горла (глосит, стоматит), гостре запалення зовнішніх статевих органів та піхви у жінок (вульвовагініт), запалення аногенітальної ділянки.

Інші: забарвлення та гіпоплазія зубної емалі при тривалому застосуванні лікарського засобу.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 1 або по 2 контурні чарункові упаковки в пачці; по 1000 капсул у контейнерах пластикових.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ДОКСИЦИКЛИН-ДАРНИЦА

(DOXYCYCLINE-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: doxycycline;

1 капсула содержит доксициклина хиклата (в пересчете на доксициклин) 100 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал картофельный, кальция стеарат.

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые капсулы с крышечкой и корпусом желтого цвета, содержащие порошок желтого с зеленоватым оттенком цвета с белыми вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Тетрациклины. Доксициклин. Код АТХ J01A A02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Доксициклин – полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов широкого спектра действия. Оказывает бактериостатическое действие за счет подавления синтеза белка возбудителей в результате блокирования связи аминоацил-транспортной РНК (тРНК) с комплексом «информационная РНК (иРНК) – рибосома».

Доксициклин активен в отношении грамположительных бактерий: аэробных кокков – *Staphylococcus spp.* (в т. ч. продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*); аэробных спорообразующих бактерий – *Bacillus anthracis*; аэробных неспорообразующих бактерий – *Clostridium spp.*

Также активен в отношении грамотрицательных бактерий: аэробных кокков – *Neisseria gonorrhoeae*; аэробных бактерий – *Escherichia coli*; *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella pertussis*, а также относительно *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*

К действию доксициклина устойчивы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides fragilis*.

Фармакокинетика.

Лекарственное средство быстро всасывается из пищеварительного тракта, практически независимо от присутствия пищи. Связывается с белками плазмы крови на 80−90 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 часа после приема лекарственного средства. В зависимости от дозы терапевтическая концентрация доксициклина в крови сохраняется в течение 18−24 часов. Быстро распределяется в большинство жидкостей организма, включая желчь, секрет околоносовых пазух, плевральную, синовиальную и

асцитическую жидкости. Концентрация в спинномозговой жидкости меняется и после парентерального применения может составлять 10−25 % от концентрации в сыворотке крови. Выводится из организма медленно. Период полувыведения лекарственного средства – 12-22 часа. Значительная часть доксициклина выводится в неизмененном виде с фекалиями, примерно 40 % – с мочой.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также некоторыми другими микроорганизмами, а именно:

– *инфекции дыхательного тракта:* пневмония и другие заболевания нижних дыхательных путей, вызванные чувствительными штаммами *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae*; пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*; хронические бронхиты, синуситы;

– *инфекции мочевого тракта:* инфекции, вызванные чувствительными штаммами вида *Klebsiella*, *Enterobacter*, а также бактериями *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*;

– *инфекции, передающиеся половым путем:* инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, включая неосложненные уретральные и эндоцервикальные инфекции и инфекции прямой кишки; негонококковые уретриты, вызванные *Ureaplasma urealyticum* (*T-mycoplasma*); мягкий шанкр, паховая гранулема, венерическая гранулема; лекарственное средство является альтернативным для лечения гонореи и сифилиса;

– *инфекции кожи:* акне, при необходимости применения антибиотикотерапии.

Лечение инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к тетрациклинам, а именно:

– *офтальмологические инфекции:* инфекции, вызванные чувствительными бактериями *gonococci, staphylococci* и *Haemophilus influenza*. Инфекция, которая вызывает трахому, не всегда элиминируется, что подтверждается при проведении иммунофлуоресцентного анализа. Для лечения паратрахомы лекарственное средство можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами;

– *рикетсиозные инфекции:* группа высыпных тифов, пятнистая лихорадка скалистых гор, лихорадка Ку, клещевая лихорадка, эндокардит, вызванный *Coxiella*;

– *другие инфекции:* орнитоз, бруцеллез (при применении в комбинации со стрептомицином), холера, бубонная чума, эпидемический возвратный тиф, клещевая возвратная лихорадка, туляремия, мелиоидоз; тропическая малярия, резистентная к хлороквину, и острый кишечный амебиаз (при применении в комбинации с амебицидом).

Профилактика следующих состояний: японская речная лихорадка, диарея путешественника (вызванная ентеротоксичной *Esherihia coli*), лептоспироз, малярия. Профилактику малярии необходимо проводить согласно действующей практике из-за возможности развития резистентности.

Альтернативное лечение: лептоспироза, газовой гангрены, столбняка.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к тетрациклинам или к другим компонентам лекарственного средства; порфирия; тяжелая печеночная недостаточность; лейкопения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

При совместном применении лекарственного средства с другими лекарственными средствами возможно:

с антацидами (алюминиевыми, кальциевыми, магниевыми), каолином, магнийсодержащими слабительными средствами, натрия гидрокарбонатом, лекарственными средствами железа и цинка, сукральфатом, холестирамином, холестиполом – снижение всасывания доксициклина;

с барбитуратами, карбамазепином, примидоном, рифампицином, фенитоином – снижение концентрации в плазме крови и сокращение периода полувыведения ($T_{1/2}$) доксициклина (индукция монооксигеназ и ускорение биотрансформации), что может привести к снижению антибактериального эффекта;

с антитромботическими средствами, непрямыми антикоагулянтами – потенцирование эффекта последних; может возникнуть необходимость в снижении дозы антикоагулянтов;

с циклоспорином – увеличение концентрации циклоспорина в плазме крови; данную комбинацию следует применять под тщательным наблюдением;

с метоксифлураном – летальное токсическое действие на почки;

с ретиноидами – увеличение риска внутричерепной гипертензии; не следует применять данную комбинацию;

с метотрексатом – увеличение токсичности последнего; данную комбинацию следует применять с осторожностью;

с гормональными контрацептивами – снижение эффективности и повышения частоты прорывных кровотечений при приеме эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов;

с пенициллинами – снижение эффективности последних;

с пероральными вакцинами против брюшного тифа – снижение эффективности последних; не следует применять данную комбинацию.

Следует избегать одновременного применения изотретиноина или других системных ретиноидов и доксициклина. Применение каждого из этих веществ отдельно было ассоциировано с развитием доброкачественной внутричерепной гипертензии (псевдоопухоли головного мозга).

Особенности применения.

Для уменьшения раздражения желудка лекарственное средство необходимо принимать во время еды, запивая достаточным количеством воды.

При длительном применении лекарственного средства следует регулярно контролировать состав периферической крови, проводить функциональные печеночные пробы, определять содержание мочевины в сыворотке крови.

При лечении инфекций, вызванных β-гемолитическими стрептококками группы А, продолжительность лечения должна составлять не менее 10 дней.

При лечении венерических заболеваний с подозрением на сопутствующий сифилис следует применить соответствующие диагностические процедуры, включая микроскопию в темном поле и другие анализы. В таких случаях необходимо проводить ежемесячные серологические тесты на протяжении не менее 4 месяцев.

С осторожностью применять лекарственное средство больным с нарушением функции печени или лицам, которые получают потенциально гепатотоксические лекарственные средства. О нарушении функции печени, связанные с пероральным или парентеральным приемом тетрациклинов, включая доксициклин, сообщалось крайне редко.

С осторожностью применять лекарственное средство больным миастенией гравис потому, что лекарственные средства группы тетрациклинов, включая доксициклин, могут вызвать слабую нейромышечную блокаду.

Экскреция доксициклина почками у пациентов с нормальной функцией почек составляет примерно 40 % за 72 часа. Этот диапазон может снизиться до 1−5 % за 72 часа у лиц с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин). Исследования не выявили значительной разницы в периоде полувыведения доксициклина из сыворотки крови у лиц с нормальной и нарушенной функцией почек. Гемодиализ не влияет на период полувыведения из плазмы крови.

Антианаболическое действие тетрациклинов может привести к увеличению в крови уровня мочевины. Антианаболический эффект не проявлялся при применении доксициклина у пациентов с нарушением функции почек.

У некоторых лиц, принимавших тетрациклины, включая доксициклин, были отмечены реакции светочувствительности. Во время лечения доксициклином и в течение 4−5 дней после его окончания рекомендуется защищать открытые участки тела от прямого солнечного света и искусственного УФ-облучения. Лечение тетрациклинами, в том числе доксициклином, следует немедленно прекратить при первых проявлениях эритемы на коже.

Лечение антибактериальными лекарственными средствами может привести к избыточному росту нечувствительных микроорганизмов, включая микроорганизмы рода *Candida*. Для профилактики развития кандидоза одновременно с доксициклином рекомендуется применять противогрибковые лекарственные средства.

Лечение антибактериальными лекарственными средствами изменяет нормальную флору толстого кишечника, что приводит к избыточному росту нечувствительных микроорганизмов, включая *Clostridium difficile*. Сообщается о случаях диареи, вызванной *Clostridium difficile*, при применении почти всех антибактериальных лекарственных средств. Диарея может варьировать от легкой формы до угрожающей жизни. Пациенты, принимающие антибактериальные

лекарственные средства, должны находиться под тщательным наблюдением в следствие того, что диарея, вызванная *Clostridium difficile*, может возникнуть в течение двух месяцев после приема антибактериальных лекарственных средств.

У некоторых лиц, принимавших антибактериальные лекарственные средства, включая доксициклин, было отмечено развитие псевдомембранозного колита. Тяжесть этого осложнения колебалась от легкой до угрожающей жизни. Необходимо рассматривать этот диагноз у пациентов, которые обращаются по поводу диареи вследствие применения антибактериальных лекарственных средств.

У некоторых лиц, принимавших капсулированные или таблетированные формы лекарственных средств класса тетрациклинов, включая доксициклин, было отмечено развитие эзофагита и язв пищевода. Большинство этих пациентов принимали лекарственное средство непосредственно перед сном или с недостаточным количеством жидкости.

Легкая внутричерепная гипертензия и выпячивание родничка зарегистрированы у новорожденных, получавших лекарственное средство в максимальной терапевтической дозе. Данные осложнения быстро исчезали после отмены лекарственного средства.

При исследовании биоптата щитовидной железы у пациентов, которые в течение длительного времени принимали доксициклин, возможно окрашивание ткани в микропрепаратах в темно-коричневый цвет.

Применение тетрациклинов может привести к обострению течения системной красной волчанки.
У пациентов, которые принимали доксициклин, было зарегистрировано такие серьезные кожные реакции, как эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический епидермальный некролиз и медикаметозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

При возникновении серьезных кожных реакций приём доксициклина следует немедленно прекратить и назначить соответствующую терапию.

Сообщалось про возникновение фотоонихолизиса у пациентов, которые принимали доксициклин.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга) была ассоциирована с применение тетрациклинов (включая доксициклин). Доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга) обычно имеет транзиторный характер, но при применении тетрациклинов (включая доксициклин) сообщалось о случаях необратимой потери зрения в следствие доброкачественной внутричерепной гипертензии (псевдоопухоли головного мозга). В случае возникновения нарушения зрения во время лечения необходимо неотложное офтальмологическое обследование. Поскольку внутричерепное давление может оставаться повышенным на протяжении нескольких недель после отмены препарата, за пациентами необходимо наблюдать до стабилизации их состояния. Следует избегать одновременного применения изотретиноина, как и других системных ретиноидов, с доксициклином, поскольку известно, что изотретиноин также может провоцировать доброкачественную внутричерепную гипертензию (псевдоопухоль головного мозга).

При проведении флюоресцентного теста может наблюдаться ложное повышение уровня катехоламинов в моче.

Во время лечения не употреблять спиртные напитки.

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции нельзя применять лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Лекарственное средство противопоказано в период беременности, поскольку применение тетрациклинов в период развития зубов (в период беременности) может вызвать постоянное изменение цвета зубов (желтый-коричневый-серый). Такая побочная реакция встречается чаще при длительном применении, но также может наблюдаться при повторных коротких курсах лечения. Также были сообщения о гипоплазии эмали.

Лекарственное средство противопоказано в период кормления грудью, поскольку тетрациклины проникают в грудное молоко.

Способность влиять на скорость реакций при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Пока не выяснена индивидуальная реакция пациента на лекарственное средство, следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами, поскольку при лечении доксициклином могут наблюдаться нарушения зрения, головокружение, артериальная гипертензия, звон в ушах, затуманенность зрения, скотома, диплопия, долговременная потеря зрения.

Способ применения и дозы.

Лекарственное средство применять внутрь во время или после еды (можно запивать молоком или кефиром).

Взрослым и детям с 12 лет и массой тела более 45 кг.

В первый день лечения острых инфекций суточная доза составляет 200 мг однократно или по 100 мг с интервалом 12 часов, в последующие дни – 100 мг. При лечении тяжелых инфекций необходимо применять лекарственное средство в дозе 200 мг в сутки в течение всего периода лечения.

Продолжительность курса лечения устанавливает врач индивидуально, продолжая лечение не менее 24−48 часов после исчезновения симптомов заболевания и нормализации температуры тела.

Детям с 12 лет и массой тела менее 45 кг.

В первый день лечения суточная доза составляет 4,4 мг/кг массы тела (в 1 или 2 приема), в последующие дни – 2,2 мг/кг массы тела (в 1 или 2 приема). При лечении тяжелых инфекций может быть назначена доза лекарственного средства 4,4 мг/кг массы тела в течение всего

периода лечения.

Особые случаи применения.

Акне: лекарственное средство применять в дозе 50 мг в сутки в течение 6−12 недель.

Инфекции, передающиеся половым путем:

– неосложненные инфекции шейки матки, уретральные, ректальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*; неосложненные инфекции половых органов, вызванные *Neisseria gonorrhoeae* (исключение – аноректальные инфекции у мужчин); уретриты, вызванные *Ureaplasma urealyticum*: лекарственное средство применять в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;

– орхоэпидидимит, вызванный *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*: лекарственное средство применять в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней;

– первичный и вторичный сифилис у пациентов без подтвержденной беременности и с аллергией на пенициллины (как альтернативное лечение): лекарственное средство применять в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Эпидемический возвратный тиф, клещевой возвратный тиф: лекарственное средство применять в дозе 100−200 мг однократно в зависимости от степени тяжести заболевания.

Тропическая малярия, резистентная к хлорохину: лекарственное средство применять в дозе 200 мг в сутки в течение не менее 7 дней.

Профилактика малярии: лекарственное средство применять в дозе: взрослым – 100 мг в сутки, детям с 12 лет – от 2,2 мг/кг массы тела в сутки до общей дозы, составляющей 100 мг в сутки. Профилактику можно начать за 1−2 дня до поездки в регион с малярией. Профилактическое применение лекарственного средства следует продолжать каждый день во время пребывания в регионе с малярией и в течение 4 недель после того, как было покинуто регион с малярией. Также следует учитывать действующие стандарты лечения малярии.

Профилактика японской речной лихорадки: лекарственное средство применять в дозе 200 мг однократно.

Профилактика диареи путешественника у взрослых: лекарственное средство применять: в первый день путешествия – в дозе 200 мг однократно или по 100 мг с интервалом 12 часов; в течение следующих дней путешествия – в дозе 100 мг. Информация относительно применения лекарственного средства дольше 21 дня с целью профилактики отсутствует.

Профилактика лептоспироза: лекарственное средство применять в дозе 200 мг 1 раз в неделю в течение всего времени пребывания в регионе с лептоспирозом и 200 мг в конце путешествия. Информация относительно применения лекарственного средства дольше 21 дня с целью профилактики отсутствует.

Особые группы пациентов:

– пациенты пожилого возраста: лекарственное средство можно применять в обычных дозах без специальных предостережений. Доксициклин-Дарница может быть лекарственным средством выбора для пациентов пожилого возраста, поскольку его применение менее связано с развитием раздражение и язвами пищевода;

– пациенты с нарушением функции почек: применение лекарственного средства в рекомендованных дозах не приводит к аккумуляции антибиотика (см. раздел «Особенности применения»);

– пациенты с нарушением функции печени: см. раздел «Особенности применения».

Дети.

Лекарственное средство противопоказано детям до 12 лет.

Как и другие тетрациклины, доксициклин формирует стабильные кальциевые комплексы в любой ткани, которая формирует кости. Снижение уровня роста малой берцовой кости наблюдалось у недоношенных детей, получавших тетрациклин перорально в дозе 25 мг/кг массы тела каждые 6 часов. Эта побочная реакция является обратимой при отмене лекарственного средства.

Применение тетрациклинов в период развития зубов (детям до 12 лет) может вызвать постоянное изменение цвета зубов (желтый-коричневый-серый). Такая побочная реакция встречается чаще при длительном применении, но также может наблюдаться при повторных коротких курсах лечения. Также были сообщения о гипоплазии эмали.

Передозировка.

Симптомы: усиление проявлений побочных реакций.

Лечение: прекращение применения лекарственного средства, промывание желудка, поддерживающая и симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

Побочные реакции.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: ощущение шума в ушах.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, боль в животе, дисфагия, тошнота, рвота, диарея. Сообщалось о возникновении эзофагита и образование язвы у пациентов, которые принимали капсулы и таблетки доксициклина. Колит, вызванный микроорганизмом *Clostridium difficile*, энтероколит, воспалительные поражения (с монилиальным разрастанием) в аногенитальной области.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: поступали сообщения о единичных случаях гепатотоксичности с временным повышением значений показателей функции печени, нарушение функции печени, желтуха, гепатит, печеночная недостаточность, панкреатит.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня остаточного азота мочевины.

Со стороны эндокринной системы: при длительном применении тетрациклинов наблюдалась коричнево-черная окраска микропрепарата ткани щитовидной железы. Нарушение функции щитовидной железы выявлено не было.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: анорексия.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, выпячивание темечка у новорожденных, доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), симптомы которой включали нечеткое зрение, скотому и диплопию, сообщалось про необратимую потерю зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, тахикардия, перикардит, приливы, болезнь Шенлейна-Геноха, диспноэ.

Со стороны крови и лимфатической системы: эозинофилия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, порфирия.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, анафилактоидные реакции, анафилактический шок, анафилактоидная пурпура, крапивница, ангионевротический отек, обострение системной красной волчанки, сывороточная болезнь, одышка, периферические отеки.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные высыпания, в том числе макулопапульозная и эритематозная сыпь; мультиформная эритема, реакции фоточувствительности кожи, фотоонихолизис, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), медикаметозная сыпь с симптомами эозинофилии и системными симптомами (DRESS-синдром).

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: артралгия, миалгия.

Инфекции и инвазии: лечение доксициклином может привести к развитию суперинфекций, таких как стафилококковый энтероколит, псевдомембранозный колит, кандидоз кожи и слизистых оболочек с такими проявлениями: воспаление слизистой оболочки рта и горла (глоссит, стоматит), острое воспаление наружных половых органов и влагалища у женщин (вульвовагинит), воспаление аногенитальной области.

Другие: окраска и гипоплазия зубной эмали при длительном применении лекарственного средства.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Упаковка.

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке; по 1 или по 2 контурные ячейковые упаковки в

пачке; по 1000 капсул в контейнерах пластиковых.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.