

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.

Фармакокінетика.

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 незміненому 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 імуофлуоресцентного 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 *Escherichia coli*), лептоспіроз, малярія. Профілактику малярії слід проводити відповідно до діючої практики через можливість розвитку резистентності.

Альтернативне лікування: лептоспірозу, газової гангрені, 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 застосовувати 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 кишечника, 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 фотооніхолізу 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 спостерігалось 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, жовтяниці, 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 спостерігалось 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, фотооніхолісис, ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона (злоякісна ексудативна еритема), синдром Лаелла (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.

Дата останнього перегляду.

Лист узгоджено 24.10.2017

У

смак

h

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є