

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Доксициклин, 100 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула содержит действующего вещества доксициклина 100 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата – лактоза моногидрат, пропилпарагидроксибензоат E216, метилпарагидроксибензоат E218 (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами, желтого цвета.

Содержимое капсул – порошок желтого цвета с белыми вкраплениями.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными к доксициклину возбудителями. Для профилактики развития резистентности и поддержания эффективности лекарственный препарат следует назначать только для лечения инфекций, вызванных доказано (или предположительно) чувствительными к доксициклину микроорганизмами. При наличии информации об идентифицированном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам врач руководствуется ею для выбора оптимального антибиотика, а при отсутствии таковой эмпирический выбор антибактериального препарата осуществляется на основании локальных эпидемиологических данных и данных о чувствительности.

Препарат Доксициклин показан для лечения следующих инфекций:

– пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф и другие виды тифа, Q-лихорадка, пятнистая лихорадка Кью-гардена, клещевая лихорадка, вызванная риккетсиями;

- инфекции дыхательных путей, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*;
- венерическая лимфогранулема, вызванная *Chlamydia trachomatis*;
- пситтакоз (орнитоз), вызванный *Chlamydophila psittaci*;
- трахома, вызванная *Chlamydia trachomatis*, несмотря на то, что инфекционный агент не всегда устраняется, что доказывается иммунофлуоресцентным исследованием;
- конъюнктивит, вызванный *Chlamydia trachomatis*;
- неосложненный уретрит, инфекции цервикального канала или ректальные инфекции у взрослых, вызванные *Chlamydia trachomatis*;
- негонококковый уретрит, вызванный *Ureaplasma urealyticum*;
- возвратный тиф, вызванный *Borrelia recurrentis*.

Доксициклин также показан для лечения инфекций, вызванных следующими грамотрицательными микроорганизмами:

- мягкий шанкр, вызванный *Haemophilus ducreyi*;
- чума, вызванная *Yersinia pestis*;
- туляремия, вызванная *Francisella tularensis*;
- холера, вызванная *Vibrio cholerae*;

- кампилобактериоз, вызванный *Campylobacter fetus*;
- бруцеллез, вызванный бактериями разновидности *Brucella* (в сочетании со стрептомицином);
- бартонеллез, вызванный *Bartonella bacilliformis*;
- паховая гранулема, вызванная бактериями *Klebsiella granulomatis*.

Поскольку есть сведения об устойчивости многих штаммов микроорганизмов к доксициклину, рекомендуется проведение посева и определение чувствительности к антибактериальным препаратам.

Доксициклин применяют для лечения инфекций, вызванных следующими грамотрицательными микроорганизмами, если бактериологическое исследование подтверждает их чувствительность к препарату:

- *Escherichia coli*;
- *Enterobacter aerogenes*;
- *Shigella species*;
- *Acinetobacter species*;
- инфекции дыхательных путей, вызванные *Haemophilus influenzae*;
- инфекции дыхательных путей и мочевыводящих путей, вызванные *Klebsiella species*.

Доксициклин показан для лечения инфекций, вызванных следующими грамположительными микроорганизмами, если бактериологическое исследование показывает их чувствительность к препарату:

- инфекции верхних дыхательных путей, вызванные пневмококками (*Streptococcus pneumoniae*);
- сибирская язва, вызванная *Bacillus anthracis*, в том числе легочные формы сибирской язвы (после контакта), чтобы уменьшить заболеваемость или прогрессирование болезни после воздушно-капельной экспозиции *Bacillus anthracis*.

Когда противопоказан пенициллин, доксициклин является альтернативным препаратом в лечении следующих инфекций:

- неосложненная гонорея, вызванная *Neisseria gonorrhoeae*;
- сифилис, вызванный *Treponema pallidum*;
- фрамбезия, вызванная *Treponema pallidum* подвида *pertenue*;
- листериоз, обусловленный *Listeria monocytogenes*;
- инфекция Винсента, вызванная *Fusobacterium fusiforme*;
- актиномикоз, вызванный *Actinomyces israelii*;
- инфекции, вызванные *Clostridium species*.

Доксициклин может быть полезен как дополнительный препарат при лечении острого кишечного амебиаза, акне тяжелой формы.

Доксициклин показан для профилактики малярии, вызванной *Plasmodium falciparum* в краткосрочный период нахождения (< 4 месяцев) в районах, где обитают штаммы, резистентные к хлорохину и/или пириметамин-сульфадоксину.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Обычная доза для лечения острых инфекций для взрослых и детей старше 12 лет с массой тела более 45 кг составляет в первый день 200 мг (2 капсулы) в 1 или 2 приёма, со второго дня – 100 мг (1 капсула) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза при тяжелых инфекциях 200 мг в сутки в 1–2 приёма (особенно при хронических инфекциях мочевыводящих путей).

Длительность лечения зависит от вида инфекции и составляет обычно 5–10 дней. При болезни Лайма курс лечения 3–4 недели, при бруцеллезе – 1,5–6 месяцев. Терапия должна продолжаться в течение, по крайней мере, 24–48 часов после исчезновения симптомов заболевания. В случае стрептококковой инфекции длительность терапии должна быть не менее 10 дней для профилактики ревматизма или гломерулонефрита.

Неосложненная гонококковая инфекция у взрослых (за исключением аноректальной инфекции у мужчин): 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. В качестве альтернативного варианта: начальная доза 300 мг, затем через час повторная доза 300 мг.

Неосложненный уретрит, эндоцервицит или инфекция прямой кишки у взрослых, вызванные *C. trachomatis*: 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Негонококковый уретрит, вызванный *C. trachomatis* или *U. urealyticum*: 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Сифилис ранний: 100 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель (для небеременных пациентов с аллергией на пенициллин).

Сифилис продолжительностью более одного года: 100 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель (для небеременных пациентов с аллергией на пенициллин).

Острый эпидидимоорхит, вызванный *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis*: 100 мг 2 раза в сутки в течение не менее 10 дней.

При лечении угревой сыпи – по 50 мг/сут в течение 6–12 недель.

Лечение малярии, вызванной хлорохинрезистентным *P. falciparum*: 200 мг в сутки в течение, по крайней мере, 7 дней. Учитывая потенциальную тяжесть инфекции, одновременно с доксициклином следует применять быстродействующий шизонтицидный лекарственный препарат, например, хинин, рекомендуемые дозы которого отличаются в разных регионах.

Профилактика малярии: 100 мг в сутки у взрослых; у детей в возрасте старше 12 лет препарат назначают в дозе 2 мг/кг 1 раз в сутки; доза может достигать таковой для взрослых. Профилактику можно назначать за 1–2 дня до поездки в регион, где встречается малярия. Ее следует продолжать в течение всей поездки и в течение 4 недель после возвращения.

Профилактика японской речной лихорадки: 200 мг однократно внутрь.

Профилактика диареи путешественников у взрослых: 200 мг в первый день поездки (однократно или по 100 мг каждые 12 часов), а затем по 100 мг в сутки на протяжении всего пребывания в регионе. Сведений о профилактическом применении лекарственного препарата более 21 дня нет.

Профилактика лептоспироза: 200 мг внутрь 1 раз в неделю на протяжении всего пребывания в регионе и 200 мг в конце поездки. Сведений о профилактическом применении лекарственного препарата более 21 дня нет.

Легочная форма сибирской язвы (после экспозиции): взрослым по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 60 дней. Детям с массой тела менее 45 кг по 2,2 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 60 дней. У детей с массой тела более 45 кг доксициклин применяют в обычной для взрослых дозе.

При клещевом и вшивом возвратном тифе доксициклин с успехом применяли однократно в дозе 100 мг или 200 мг в зависимости от тяжести инфекции. С целью снижения риска персистирования или рецидивирования клещевого возвратного тифа доксициклин рекомендуется применять по 100 мг каждые 12 часов в течение 7 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что применение доксициклина в обычных рекомендуемых дозах не приводит к чрезмерному накоплению антибиотика у больных с нарушениями функций почек.

При наличии почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Доксициклин следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью или у лиц, получающих потенциально гепатотоксические лекарственные препараты.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Способ применения

Лекарственный препарат Доксициклин принимают внутрь во время или после еды, запивая стаканом воды. Капсулы принимают в положении сидя или стоя и задолго до сна, чтобы уменьшить риск раздражения и изъязвления пищевода. Если наблюдаются признаки раздражения желудка, рекомендуется принимать доксициклин с пищей или молоком.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к доксициклину и другим тетрациклинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

- детский возраст до 12 лет;
- период беременности и лактации;
- лейкопения;
- порфирия;
- тяжелые нарушения функций печени и почек.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакция Яриша-Герксгеймера

У некоторых пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными патогенными спирохетами, вскоре после начала применения доксициклина может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера. Пациентов необходимо успокоить, что возникновение этой реакции является последствием антибиотикотерапии указанных инфекционных заболеваний, и, как правило, проявления этой реакции исчезают самопроизвольно.

Применение у пациентов с нарушениями функций печени

Доксициклин следует с осторожностью применять пациентам с печеночной недостаточностью или лицам, получающим потенциально гепатотоксические лекарственные препараты.

О нарушениях функций печени, связанных с пероральным или парентеральным приёмом тетрациклинов, включая доксициклин, сообщалось крайне редко.

Применение у пациентов с нарушениями функций почек

Экскреция доксициклина через почки составляет примерно 40 % за 72 часа у лиц с нормальной функцией почек. Этот диапазон может снизиться до 1–5 % за 72 часа у лиц с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 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 лекарственного препарата из сыворотки крови.

Антианаболическое действие тетрациклинов может привести к увеличению в крови уровня мочевины. Антианаболический эффект не проявился при применении доксициклина у пациентов с нарушениями функции почек. Необходимо контролировать функции почек во время длительной терапии доксициклином.

Риск суперинфекции

Как и в случае других антибактериальных препаратов, применение доксициклина может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, в том числе грибов. При развитии суперинфекции применение доксициклина должно быть прекращено и начата соответствующая терапия.

Антибиотик-ассоциированный колит

Сообщалось о развитии колита при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая доксициклин. Тяжесть этого осложнения колебалась от легкой до угрожающей жизни. Необходимо рассмотреть этот диагноз у пациентов, обращающихся по поводу диареи вследствие применения антибактериальных препаратов.

Имеются сообщения о случаях развития *Clostridium difficile* ассоциированной диареи (CDAД), тяжесть которой может варьироваться от легкой диареи до смертельного колита. Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную флору кишечника, что приводит к росту *C. difficile*. *C. difficile* производит токсины А и В, которые способствуют развитию CDAД. Гипертоксин, который синтезируют штаммы *C. difficile*, приводит к повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть устойчивы к антимикробной терапии.

У всех пациентов, которые обращаются с диареей после применения антибактериальных препаратов, необходимо тщательно собирать анамнез, так как CDAД может развиваться в течение двух месяцев и более после лечения антибактериальными препаратами.

Эзофагит

Зарегистрированы случаи эзофагита и язв пищевода у пациентов, применявших капсулированные или таблетированные формы лекарственных препаратов класса тетрациклинов, включая доксициклин. Большинство этих пациентов принимали лекарственный препарат непосредственно перед сном или с недостаточным количеством жидкости.

Порфирия

Редкие случаи возникновения порфирии наблюдались у пациентов, получавших тетрациклины.

Внутричерепная гипертензия (ВГ, псевдоопухоль головного мозга)

У пациентов, получавших тетрациклины, включая доксициклин, были зарегистрированы случаи ВГ. Клинические проявления ВГ включают головную боль, затуманенное зрение, диплопию, потерю зрения и отёк диска зрительного нерва (при исследовании глазного дна). Женщины детородного возраста, которые имеют избыточную массу тела или ВГ в анамнезе, находятся в группе риска по развитию ВГ, связанной с тетрациклинами. Следует избегать одновременного применения изотретиноина и доксициклина, так как известно, что изотретиноин вызывает псевдоопухоль головного мозга. Хотя, как правило, ВГ разрешается после прекращения лечения, существует риск постоянной потери зрения. Если во время лечения происходят нарушения зрения, рекомендуется консультация офтальмолога. Так как внутричерепное давление может оставаться повышенным несколько недель, после прекращения лечения препаратом пациентов следует наблюдать в течение еще нескольких недель до стабилизации состояния.

Системная красная волчанка

Тетрациклины могут вызвать обострение системной красной волчанки.

Миастения гравис

Лекарственные препараты группы тетрациклинов могут вызвать слабую нейромышечную блокаду, поэтому необходимо с осторожностью применять доксициклин у пациентов с миастенией гравис.

Венерические заболевания

При лечении венерических заболеваний с подозрением на сопутствующий сифилис должны быть использованы надлежащие диагностические процедуры, включая микроскопию в темном поле и другие анализы. В таких случаях должны проводиться ежемесячные серологические тесты на протяжении (не менее) 4 месяцев.

Метоксифлуран

Следует соблюдать осторожность при совместном применении доксициклина и метоксифлурана. Одновременное применение метоксифлурана с тетрациклинами приводит к фатальной нефротоксичности (см. раздел 4.5.).

Профилактика малярии

Доксициклин значительно, но не полностью, подавляет бесполое формы штаммов *Plasmodium* в крови. Лица, завершившие профилактический приём доксициклина, все равно могут быть переносчиками инфекции, полученной от комаров, вне эндемической зоны.

Осторожность при применении

В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничить инсоляцию на время лечения и в течение 4–5 дней после него.

Для предупреждения развития эрозивно-язвенного поражения пищевода рекомендуется запивать доксициклин большим количеством воды (200–300 мл).

При необходимости длительного применения доксициклина следует периодически (не реже 1 раза в 5–7 дней) контролировать показатели периферической крови, функций печени и почек.

Влияние на лабораторные показатели

При лечении доксициклином могут возникать ложноположительные результаты при определении уровня катехоламинов в моче флуоресцентным методом. При исследовании биоптатов щитовидной железы у лиц, длительно получавших доксициклин, возможно их коричневое прокрашивание, что не свидетельствует о патологии.

Использование в педиатрии

Противопоказано применение у детей до 12 лет, поскольку доксициклин может приводить у них к нарушению формирования скелета, зубов, вызывать гипоплазию и необратимое прокрашивание эмали зубов в желто-серо-коричневый цвет (см. раздел 4.3).

У детей старше 12 лет с массой тела до 45 кг лекарственный препарат необходимо применять в другой лекарственной форме.

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Доксициклин, капсулы, содержит вспомогательное вещество лактоза моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Вспомогательные вещества метилпарагидроксибензоат E218 и пропилпарагидроксибензоат E216, входящие в состав лекарственного препарата, могут вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Абсорбция доксициклина может быть нарушена при одновременном приёме с антацидами, содержащими алюминий, кальций, магний, и другими препаратами, в состав которых входят эти катионы, а также цинк, соли железа или висмута. Приёмы этих лекарственных препаратов должны быть разделены максимально возможным промежутком времени.

Доксициклин усиливает действие непрямых антикоагулянтов за счет подавления кишечной флоры и снижения синтеза витамина К. Тетрациклины снижают активность протромбина плазмы, может потребоваться снижение дозы совместно применяемых антикоагулянтов.

Доксициклин снижает эффективность эстрогенсодержащих оральных контрацептивов и повышает частоту развития «кровотечений прорыва».

Лекарственные препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени (барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин), усиливают метаболизм доксициклина и снижают его концентрацию в крови. Может потребоваться увеличение суточной дозы доксициклина.

Пенициллины и доксициклин взаимно ослабляют противомикробное действие друг друга. Поэтому следует избегать совместного применения этих антибактериальных препаратов.

Колестирамин и колестипол снижают абсорбцию доксициклина в кишечнике.

Ретиноид изотретиноин усиливает нейротоксическое действие доксициклина и повышает вероятность развития внутричерепной гипертензии.

Доксициклин может увеличивать плазменную концентрацию циклоспорина. Совместное применение этих лекарственных препаратов должно осуществляться только под врачебным контролем.

Совместное применение тетрациклинов и метоксифлурана (средство для ингаляционного наркоза) может привести к развитию тяжелой почечной недостаточности (включая летальные исходы).

Молоко уменьшает степень и скорость всасывания доксициклина. Регулярное употребление алкоголя уменьшает период полужизни доксициклина и ускоряет его выведение.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В экспериментах на животных было показано, что доксициклин вызывает задержку развития скелета у плода. Применение его во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.).

Адекватных и хорошо контролируемых исследований по использованию доксициклина у беременных женщин не проводилось. Подавляющее большинство зарегистрированных случаев применения доксициклина во время беременности у человека представляет собой краткосрочное воздействие в первом триместре. Данные о людях, доступные для оценки эффектов долгосрочной терапии доксициклином у беременных женщин, такие как предлагаемые для лечения при воздействии сибирской язвы, отсутствуют.

Доступных данных об опыте применения доксициклина во время беременности недостаточно, чтобы утверждать, что риска существенных тератогенных нарушений нет. Исследование случай-контроль (18 515 матерей младенцев с врожденными аномалиями и 32 804 матери младенцев без врожденных аномалий) показало слабую, но погранично статистически значимую связь с общими пороками развития и использованием доксициклина в любое время во время беременности. Эта связь не наблюдалась, когда анализ ограничивался лечением матери в период органогенеза (т.е. на втором и третьем месяцах беременности), за исключением незначительной связи с дефектом нервной трубки, основанной только на двух случаях воздействия. Небольшое проспективное исследование 81 беременности описывает 43 беременных женщины, получавших доксициклин в течение 10 дней в начале первого триместра. Все матери сообщили, что их

подвергшиеся воздействию дети были нормальными в возрасте 1 года. Влияние тетрациклинов на родовую деятельность неизвестно.

Кормление грудью

Тетрациклины выделяются с грудным молоком; однако степень абсорбции тетрациклинов, включая доксициклин, грудным ребенком неизвестна. Краткосрочное применение кормящими женщинами не обязательно противопоказано; однако эффекты длительного воздействия доксициклина через грудное молоко неизвестны. Из-за возможности серьезных нежелательных реакций на доксициклин у грудных детей следует принять решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата, принимая во внимание важность препарата для матери (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Фертильность

Данные о влиянии лекарственного препарата на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных о влиянии доксициклина на способность управлять автотранспортом или другими механизмами нет.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

У пациентов, получающих доксициклин, наблюдались следующие нежелательные реакции (частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Инфекции и инвазии: суперинфекция, кандидоз (вагинит, глоссит, стоматит, проктит).

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

Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая анафилактический шок, анафилаксию, анафилактоидные реакции, ангионевротический отёк, одышка, обострение системной красной волчанки, сывороточная болезнь, периферические отёки, крапивница, реакция Яриша-Герксгеймера (см. раздел 4.4.).

Эндокринные нарушения: микроскопическое изменение цвета ткани щитовидной железы без нарушения функции щитовидной железы.

Нарушения метаболизма и питания: анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль; доброкачественная внутричерепная гипертензия (симптомы включают нечеткость зрения, скотому и диплопию; зарегистрированы случаи постоянной потери зрения) (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: шум (звон) в ушах.

Нарушения со стороны сердца: тахикардия, перикардит.

Нарушения со стороны сосудов: гипотензия, приливы.

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, запоры и диарея, боли в животе, глоссит, дисфагия, эзофагит (в т.ч. эрозивный), гастрит, изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки, диспепсия, энтероколит (за счет пролиферации резистентных штаммов стафилококков), псевдомембранозный колит, панкреатит, язвы пищевода, дисбактериоз, воспаление в аногенитальной зоне, устойчивое изменение цвета зубной эмали, гипоплазия зубной эмали.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха, гепатит, гепатотоксичность (транзиторное увеличение показателей функционального состояния печени), печеночная недостаточность (единичные случаи).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: макулопапулезная сыпь, кожный зуд, гиперемия кожи, фотоонихолизис, эксфолиативный дерматит, многоформная

эритема, синдром Стивенса-Джонсона, DRESS-синдром, токсический эпидермальный некролиз, фотосенсибилизация.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: атралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения: отеки.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-16-82, 23-08-96

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:
(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Факс: (+374 10) 23-21-18, 23-29-42

Электронная почта: info@ampira.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Кыргызстан

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

В случае передозировки следует прекратить приём лекарственного препарата и начать симптоматическое лечение. Диализ не влияет на период полувыведения из сыворотки крови и неэффективен в случае передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Тетрациклины.

Код АТХ: J01AA02.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов широкого спектра действия. Действует бактериостатически, угнетая синтез белка у микроорганизмов.

Механизм действия связан с нарушением синтеза белков в клетках бактерий. Доксициклин проникает внутрь бактериальной клетки и взаимодействует с аминоацильным центром 50S-субъединицы рибосом. Нарушает пептидилтрансферазную реакцию, не позволяя аминоацил-тРНК доставлять новые аминокислоты в рибосому для построения белковой цепи. На рибосомы человека не оказывает воздействия, что связано с наличием у него 70S-субъединицы рибосомы вместо 50S-субъединицы.

Активен в отношении грамположительных аэробных бактерий: *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.* (в том числе *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), *Listeria spp.* (в том числе *Listeria monocytogenes*), *Bacillus anthracis*; грамотрицательных аэробных бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*, *Pasteurella spp.*, *Vibrio spp.*, *Francisella tularensis*, *Klebsiella spp.*, *Legionella spp.*, *Treponema spp.* (в том числе штаммы, устойчивые к β -лактамам антибиотикам), *Campylobacter spp.*, *Rickettsiae spp.*; грамотрицательных анаэробных микроорганизмов: *Clostridium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.*

Высокоактивен в отношении *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.* Действует на некоторых простейших: *P. falciparum*, *Entamoeba histolytica*. К доксициклину устойчивы большинство штаммов *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, грибки (за исключением *Actinomyces spp.*). Бактерии, устойчивые к тетрациклину, обладают перекрестной устойчивостью к доксициклину.

Доксициклин способен блокировать металлопротеиназы матрикса соединительной ткани (ферменты, разрушающие коллаген и протеогликаны) и уменьшать выраженность повреждений хряща при деформирующем остеоартрозе.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После введения внутрь всасывается быстро и практически полностью. Биодоступность составляет 97–98 %. Приём пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию. После приёма внутрь в дозе 200 мг максимальная концентрация (C_{max}) составляет 2,5–2,7 мкг/мл и достигается через 2,0–2,5 часа. Через 24 часа после приёма концентрация доксициклина составляет 1,25–1,5 мкг/мл. Терапевтическая концентрация доксициклина в плазме составляет 1,5–3,0 мкг/мл.

Распределение

В крови обратимо связывается с белками плазмы (на 80–93 %). Легко проникает через гистогематические барьеры во все органы и ткани. Через 30–45 минут после приёма обнаруживается в терапевтических концентрациях в печени, почках, легких, селезенке,

костях, зубах, предстательной железе, тканях глаза, плевральной и перитонеальной жидкости, желчи, синовиальной жидкости, экссудате гайморовых и лобных пазух. Накапливается в тканях ретикулоэндотелиальной системы и костях, где образует нерастворимые комплексы с ионами Ca^{2+} . Проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в организме плода, выделяется в грудное молоко (30–40 % от его уровня в плазме). В слюне концентрация доксициклина составляет 5–27 % от его концентрации в плазме крови. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо. Уровень доксициклина в спинномозговой жидкости составляет 10–20 % от уровня в плазме. Объём распределения доксициклина – 0,7 л/кг. При повторных введениях доксициклин может кумулироваться.

Биотрансформация

Метаболизм доксициклина протекает в печени, где биотрансформации подвергается 30–60 % лекарственного препарата. Выводится с желчью (20–60 %) и поступает в фекалии, где образует неактивные хелатные комплексы. Подвергается энтерогепатической циркуляции. В меньшей степени выводится с мочой (40 % за 72 часа, в виде активного доксициклина). Период полуэлиминации доксициклина составляет 10–18 часов после однократного приёма и увеличивается до 22–23 часов при приёме повторных доз. Фармакокинетика доксициклина у пациентов с нарушениями функций печени не изучена.

Элиминация

Экскреция доксициклина через почки составляет около 40 % за 72 часа у пациентов с нормальной функцией (клиренс креатинина (КК) около 75 мл/мин). Этот процент экскреции может опускаться до 1–5 % за 72 часа у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК ниже 10 мл/мин). Исследования сыворотки крови не показали существенной разницы в периоде полувыведения доксициклина (18–22 часа) у лиц с нормальными функциями почек и тяжелыми нарушениями функций почек. Гемодиализ не влияет на период полувыведения лекарственного препарата из сыворотки крови.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика доксициклина у лиц пожилого возраста и детей старше 12 лет предположительно не изменяется, у детей младше 12 лет и с массой тела до 45 кг не изучена.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

Длительные исследования на животных для оценки канцерогенного потенциала доксициклина не проводились. Однако были получены доказательства онкогенной активности у крыс в исследованиях с родственными антибактериальными препаратами окситетрациклином (опухоли надпочечников и гипофиза) и миноциклином (опухоли щитовидной железы).

Аналогично, хотя исследования мутагенности доксициклина не проводились, были зарегистрированы положительные результаты в анализах клеток млекопитающих *in vitro* для родственных антибактериальных препаратов (тетрациклин, окситетрациклин).

Доксициклин, вводимый перорально в дозах до 250 мг/кг/сутки, не оказывал видимого влияния на фертильность самок крыс. Влияние на фертильность самцов не изучалось.

В собственном доклиническом исследовании острой и подострой токсичности было показано, что препарат Доксициклин малотоксичен и в условиях подострого (14 суток) непрерывного применения не вызывает значительных нарушений биохимических показателей крови крыс, не оказывает негативного воздействия на основные физиологические системы и внутренние органы и не раздражает слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Лактоза моногидрат;
- картофельный крахмал;
- магния стеарат.

Состав капсулы:

- Желатин;
- метилпарагидроксибензоат E218;
- пропилпарагидроксибензоат E216;
- титана диоксид E171;
- желтый хинолиновый E104.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачка) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10х1, №10х2).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Минская область, г. Борисов, ул. Чапаева, 64

Тел/факс: +375 (177) 735612, 744280

E-mail: market@borimed.com

Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 29.10.1997.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 31.03.2016.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА