

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

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

- Очни инфекции: инфекции, дължащи се на чувствителни щамове гонококи, стафилококи и *Haemophilus influenzae*. Доксициклин е показан за лечение на трахома, въпреки че инфекциозният агент, който се открива чрез имунофлуоресценция, не винаги се елиминира.
- Рикетсиози: петниста треска от скалистите планини, тиф и тифна група, Q-треска, *Coxiella* ендокардит и кърлежови трески (вкл. Лаймска болест в I и II стадий);
- Разни: пситакоза, холера, мелиоидоза, лептоспироза, инфекции, причинени от чувствителни щамове на *Yersinia spp.*, *Brucella spp.* (в комбинация със стрептомицин), *Clostridium spp.*, *Francisella tularensis* и малария, причинена от хлороквин-резистентен *Plasmodium falciparum*, както и на инфекции, причинени от чувствителни щамове на *Bacteroides spp.*, *Listeria spp.* и *Bacillus anthracis*, като допълнение към терапията на остри чревни амебиази;

- Доксициклин е алтернатива за лечение на газова гангрена и тетанус.
- Доксициклин е показан за профилактика на следните състояния: лептоспироза, тиф, причинен от *R. tsutsugamushi*, „пътническа” диария (ентеротоксигенна *E. coli*), малария и холера.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца на възраст от 12 до 18 години:

Обичайната доза доксициклин за лечение на остри инфекции при възрастни и деца на възраст от 12 до 18 години е 200 mg през първия ден (приложена еднократно или разделена на две еквивалентни дози с интервал от 12 часа), последвана от поддържаща дневна доза от 100 mg. При лечение на по-тежки инфекции (особено хронични инфекции на пикочните пътища), 200 mg дневно трябва да се прилагат през целия период на лечение.

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

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

При такива обстоятелства дозите за лечението на остри инфекции са:

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

Деца с тегло над 45 kg - трябва да се използват дозите за възрастни.

Новородени и деца до 8 годишна възраст

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

Превишаването на препоръчителната доза може да доведе до повишена честота на нежеланите реакции.

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

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

Специфични инфекции:

- Акне вулгарис: 50 до 100 mg/дневно, приемани с храна или течности за 6-12 седмици.
- Инфекции, предавани по полов път: 100 mg два пъти дневно за 7 дни се препоръчват при следните инфекции: неусложнена гонококова инфекция (с изключение на аноректални инфекции при мъжете); неусложнени уретрални, ендоцервикални или ректални инфекции, причинени от *Chlamydia trachomatis*; негонококов уретрит, причинен от *Ureaplasma urealyticum*.
- Остър епидидимо-орхит, причинен от *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*: по 100 mg два пъти дневно за 10 дни.
- Първичен и вторичен сифилис: при пациенти, които са алергични към пеницилин и е изключена възможна бременност може да се приложи следният дозов режим: по 200 mg доксициклин перорално два пъти дневно за най-малко 10 дни, като алтернатива на пеницилиновата терапия;

- При латентен и третичен сифилис: при пациенти, които са алергични към пеницилин и е изключена възможна бременност може да се приложи следният дозов режим – по 100 mg два пъти дневно в продължение на 2 седмици, като алтернатива на пеницилиновата терапия, в случай, че е известно че давността на инфекцията е по-кратка от 1 година. В противен случай доксициклин трябва да се приема в продължение на 4 седмици.
- Рекурентна треска, пренасяна от въшки и кърлежи: единична доза от 100 mg или 200 mg, в зависимост от тежестта на инфекцията.
- Малария, причинена от хлороквин-резистентен *Plasmodium falciparum*: 200 mg дневно в продължение на най-малко 7 дни. Поради потенциалната тежест на инфекцията, доксициклин трябва да се комбинира с бързодействащ шизонтоцид като хинин. Препоръките за дозите на хинина са различни за различните географски райони.
- Инхалаторна форма на антракс (след експозиция): при възрастни - по 100 mg два пъти дневно в продължение на 60 дни; при деца над 8-годишна възраст с тегло под 45 kg се прилага перорална доза от 2,2 mg/kg телесно тегло два пъти дневно в продължение на 60 дни; при деца с тегло 45 kg и повече се прилага дозата за възрастни.
- Лечение и селективна профилактика на холера при възрастни: 300 mg като еднократна доза.
- Лаймска болест I и II стадий – по 100 mg два пъти дневно в продължение на 10-30 дни в зависимост от клиничните симптоми и отговора към лечението.
- Лечение на лептоспироза – по 100 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.
- Профилактика на малария: 100 mg дневно при възрастни и деца над 8 години. Профилактиката може да започне 1-2 дена преди пътуването за маларийния район, трябва да продължи по време на престоя и до 4 седмици след напускането на района.
- Профилактика на тиф, причинен от *R. tsutsugamushi*: 200 mg като еднократна доза.
- Профилактика на „пътническа” диария при възрастни: 200 mg през първия ден от пътуването (приложени като единична доза или по 100 mg през 12 часа), последвани от 100 mg/дневно по време на целия престой в определения район. Няма данни за профилактично приложение на лекарството, продължило повече от 21 дена.
- Профилактика на лептоспироза: 200 mg перорално веднъж седмично за целия престой в засегнатия район и 200 mg след напускане на района. Няма данни за профилактично приложение, продължило повече от 21 дена.

Старческа възраст

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

Пациенти с бъбречно увреждане

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

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

Хемодиализата не оказва влияние върху плазмения полуживот на доксициклин.

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

Начин на приложение

Перорално приложение

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

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

Употреба при пациенти с бъбречни увреждания - екскрецията на доксициклин през бъбреците е около 40%/72 часа при пациентите с нормална бъбречна функция. При лицата с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10 ml/min) този процент на екскреция може да спадне до 1-5%/72 часа. Проучванията не показват значителна разлика в серумния полуживот на доксициклин между индивидите с нормална и с тежко увредена бъбречна функция. Хемодиализата не оказва влияние върху серумния полуживот на доксициклин. Антианаболното действие на тетрациклините може да доведе до повишаване на кръвната урея. Проучванията към днешна дата показват, че такъв антианаболен ефект не се проявява при употребата на доксициклин от пациентите с увредена бъбречна функция.

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

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

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

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

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

„Бомбирана” *фонтанела* при кърмачета и бенигна интракраниална хипертония при юноши и възрастни са докладвани при пациенти, получили пълната терапевтична доза. Тези състояния отзвучават бързо след прекратяване на терапията.

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

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

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

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

Поради съдържанието на лактоза монохидрат в състава на продукта, пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Педиатрична популация

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Доксициклин оказва влияние върху следните лекарства:

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

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

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

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

Други взаимодействия

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

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

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

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

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

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

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

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

Лабораторни тестове:

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Доксициклин е противопоказан по време на бременност. Рисковете, свързани с употребата на тетрациклини по време на бременността се свързват предимно с ефектите им върху зъбното и костно-скелетното развитие (вж. точка 4.3).

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции могат да се наблюдават при пациентите, приемащи тетрациклини, включително доксициклин. Възприета е следната класификация според честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Редки: вагинит, проктит.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: хемолитична анемия, тромбоцитопения, неутропения и еозинофилия.

Нарушения на имунната система:

Чести: анафилактични реакции, вкл. реакции на свръхчувствителност, пурпура на Henoch-Schonlein, хипотония, перикардит, ангиоедем, обостряне на симптомите на системен лупус еритематозус, диспнея, серумна болест, периферни отоци, тахикардия и уртикария;

Редки: лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS);

С неизвестна честота: реакция на Jarisch-Herxheimer (вж. точка 4.4).

Нарушения на ендокринната система

Редки: кафяво-черно оцветяване на тиреоидната жлеза, което се установява под микроскоп.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Редки: анорексия.

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие;

Редки: наблюдавани са „бомбирана“ фонтанела при кърмачета и бенигна интракраниална хипертония при юноши и възрастни, които са приели цялата терапевтична доза, които са обратими при прекратяване на лечението. Симптомите включват замъглено зрение, скотоми и диплопия. Съобщава се и за постоянна загуба на зрението.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Редки: шум в ушите.

Съдови нарушения

Редки: зачервяване.

Стомашино-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане;

Нечести: диспепсия (киселини/гастрит);

Редки: псевдомембранозен колит, диария, причинена от *Clostridium difficile*, езофагит и езофагеални улцерации (често протичащи със симптоми на одинофагия, болка в гърдите и дисфагия), ентероколит, възпалителни лезии в аногениталната област (свръхрастеж на *Candida albicans*), болка в областта на корема, диария, дисфагия и глосит;

С неизвестна честота: черен „космат“ език, промяна в цвета на зъбите (съобщавана е обратима и повърхностна промяна в цвета на постоянните зъби).

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: хепатотоксичност с преходно повишаване на чернодробните функционални показатели, хепатит и жълтеница, абнормни чернодробни изследвания.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много чести: реакции на фоточувствителност;

Нечести: обриви, вкл. макулопапулозни и еритематозни обриви;

Редки: ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза;

С неизвестна честота: фотоонихолиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: артралгия и миалгия.

Нарушения на бъбреците и никочните пътища:

Редки: повишени стойности на урея в кръвта.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Тетрациклини, АТС код – J01AA02

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

Механизъм на действие

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

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

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

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

Механизми на резистентност

Резистентността на доксициклин може да се дължи на следните механизми:

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

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

Граници на чувствителност

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

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

Граници на чувствителност според DIN (German Institute for Standardization)

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

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

Патоген	Чувствителност	Резистентност
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (групи А, В, С, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Доксициклин се резорбира почти напълно. Средната бионаличност е приблизително 93%. След перорален прием на 200 mg доксициклин, максимални плазмени концентрации от порядъка на 2-4 g/ml се достигат след 2-4 часа. 24 часа след приема на лекарството, плазмените концентрации са около 1 g/ml.

Разпределение

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

Биотрансформация

Доксициклин не претърпява пресистемен метаболизъм.

Елиминиране

Доксициклин се екскретира интактен чрез бъбреците и жлъчката. Елиминационният му полуживот варира от 18 до 22 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Няма данни за тератогенен ефект на продукта върху плъхове, третирани с 50 и 250 mg/kg (непубликувани данни). Когато се прилага на жени във втората половина на бременността, на кърмачки или на деца до 8 години, може да се появи преходно потъмняване на зъбите на детето.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Алгинова киселина
Натриев лаурилсулфат
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

Състав на твърдата желатинова капсула:

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 6 капсули в блистер от PVC/Al фолио.

По 1 блистер в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20010003

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

Дата на първо разрешаване: 12.10.1981 г.

Дата на последно подновяване: 27.05.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21.08.2018