ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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.

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

Клінічні характеристики.
Показання.
Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, та 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; препарат 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 препарат 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 наступних 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 препарату; порфірія; тяжка печінкова недостатність; лейкопенія.

Спосіб застосування та дози.
Препарат 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 препарат 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 препарату 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 препарату 4,4 мг/кг маси тіла протягом усього періоду лікування.
Особливі випадки застосування.
Акне: препарат призначати 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*: препарат призначати у дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 7 днів;
- орхоепідидиміт, викликаний *Chlamydia trachomatis або Neisseria gonorrhoeae*: препарат призначати 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): препарат призначати у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 14 днів.

Епідемічний поворотний тиф, кліщовий поворотний тиф: препарат призначати у дозі 100-200 мг разово залежно від ступеня тяжкості захворювання.
Тропічна малярія, резистентна до хлорохіну: препарат призначати у дозі 200 мг на добу протягом не менше 7 днів.
Профілактика малярії: препарат призначати у дозі: дорослим – 100 мг на добу, дітям від 12 років – від 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 препарату 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: препарат призначати у дозі 200 мг одноразово.
Профілактика діареї мандрівника у дорослих: препарат призначати: 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 препарату довше ніж 21 день з метою профілактики відсутня.
Профілактика лептоспірозу: препарат призначати у дозі 200 мг 1 раз на тиждень протягом протягом усього часу перебування в регіоні з лептоспірозом та 200 мг препарату у кінці подорожі. Інформація щодо застосування препарату довше ніж 21 день з метою профілактики відсутня.
Особливі групи пацієнтів:
- пацієнти літнього віку: препарат можна застосовувати у звичайних дозах без спеціальних застережень. Доксициклін-Дарниця може бути препаратом вибору для

пацієнтів літнього віку, оскільки його застосування менш пов'язане з розвитком подразнення та виразками стравоходу;
- пацієнти з порушенням функції нирок: застосування препарату в рекомендованих дозах не призводить до акумуляції антибіотика (див. розділ «Особливості застосування»);
- пацієнти з порушенням функції печінки: див. розділ «Особливості застосування».

Побічні реакції.
З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, тахікардія, перикардит, припливи.
З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, порфірія.
Неврологічні порушення: головний біль, запаморочення, набухання тім'ячка у новонароджених, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, що проявляється головним болем, нудотою, блюванням та можливими розладами зору: затуманення зору, скотома, диплопія. Повідомлялося про довготривалу втрату зору.
З боку органів слуху та вестибулярного апарату: відчуття шуму у вухах.
Порушення травного тракту: диспепсія, біль у животі, дисфагія, нудота, блювання, діарея. Повідомлялося про виникнення езофагіту і утворення виразки у пацієнтів, які приймали капсули і таблетки доксицикліну.
З боку сечовидільної системи: підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня залишкового азоту сечовини.
З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, включаючи макулопапульозні та еритематозні висипи; мультиформна еритема, реакції фоточутливості шкіри, фотоонихолізис, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона (злоякісна ексудативна еритема), синдром Лайелла (токсичний епідермальний некроліз).
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: артралгія, міалгія.
З боку ендокринної системи: при тривалому застосуванні тетрациклінів спостерігалося коричнево-чорне мікроскопічне забарвлення тканини щитовидної залози. Порушення функції щитовидної залози виявлено не було.
Порушення обміну речовин, метаболізму: анорексія.
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 гепатобіліарної системи: надходили повідомлення про поодинокі випадки гепатотоксичності з тимчасовим підвищенням значень показників функції печінки, порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит, печінкова недостатність, панкреатит.
Інфекції та інвазії: лікування доксициклином 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 області.
Інші: забарвлення та гіпоплазія зубної емалі при тривалому застосуванні препарату.

Передозування.
Симптоми: посилення проявів побічних реакцій.
Лікування: припинення застосування препарату, промивання шлунка, підтримуюча та симптоматична терапія. Гемодіаліз неефективний.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Препарат 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.
Препарат протипоказаний у період годування груддю, оскільки тетрацикліни проникають у грудне молоко.

Діти.
Препарат 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 препарату.
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.

Особливості застосування.
Для зменшення подразнення шлунка препарат необхідно приймати під час їди, запиваючи достатньою кількістю води.
При тривалому застосуванні препарату 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 препарат хворим з порушенням функції печінки або особам, які отримують потенційно гепатотоксичні препарати. Про порушення функції печінки, пов'язані з пероральним або парентеральним прийомом тетрациклінів, включаючи доксициклін, повідомлялося вкрай рідко.
З обережністю застосовувати препарат хворим на міастенію гравіс внаслідок того, що препарати групи тетрациклінів, включаючи доксициклін, можуть викликати слабку нейро-м'язову блокаду.
Екскреція доксицикліну через нирки 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 препарату 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 на шкірі еритеми.
Лікування антибактеріальними препаратами може призвести до надлишкового росту нечутливих мікроорганізмів, включаючи мікроорганізми роду Candida. Для профілактики розвитку кандидозу одночасно з доксицикліном рекомендується застосовувати протигрибкові препарати.

Лікування антибактеріальними препаратами 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 препаратів. Діарея може варіювати від легкої форми до такої, що становить загрозу для життя. Пацієнтам, які приймають антибактеріальні препарати, слід перебувати під ретельним наглядом через те, що діарея, спричинена *Clostridium difficile*, може виникнути протягом двох місяців після прийому антибактеріальних препаратів.
У деяких осіб, які приймали антибактеріальні препарати, 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 препаратів.
У деяких осіб, які приймали капсульовані або таблетовані форми препаратів класу тетрациклінів, включаючи доксициклін, було відзначено розвиток езофагіту і виразок стравоходу. Більшість цих пацієнтів приймали препарат безпосередньо перед сном або з недостатньою кількістю рідини.
Легка внутрішньочерепна гіпертензія та випинання тім'ячка зареєстровані у новонароджених, які отримували препарат у максимальній терапевтичній дозі. Дані ускладнення швидко зникали після відміни препарату.
При дослідженні біоптата щитовидної залози у пацієнтів, які протягом тривалого часу приймали доксициклін, можливе забарвлення тканини у мікропрепаратах у темно-коричневий колір.
При проведенні флюоресцентного тесту може спостерігатися хибне підвищення рівня катехоламінів у сечі.
Під час лікування не вживати спиртні напої.
Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.
Доки не з'ясована індивідуальна реакція пацієнта на препарат, слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, оскільки під час лікування доксицикліном можуть спостерігатися порушення зору, запаморочення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
При одночасному застосуванні препарату з іншими лікарськими засобами можливе:
з антацидами (алюмінієвими, кальцієвими, магнієвими), каоліном, магнійвмісними проносними засобами, натрію гідрокарбонатом, препаратами 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.

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.
Препарат 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 препарату. 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 препарату – 12-22 години. Значна частина доксицикліну виводиться у незмінному стані з фекаліями, приблизно 40 % – із сечею.

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

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 у пачці; по 1000 капсул у контейнерах пластикових.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

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