

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VIBRAMYCIN 100 mg dispersible tablets

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VIBRAMYCIN
ВИБРАМИЦИН

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-15240/13.12.06

708/05.12.06 *M. M. M.*

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: Doxycycline

VIBRAMYCIN се предлага под формата на диспергиращи се таблетки, съдържащи 100 mg doxycycline като doxycycline monohydrate.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергиращи се таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение:

Дохусуcline е показан за лечение на следните инфекции:

- Петниста треска от скалистите планини, тиф и тифна група, Q-треска, рикетсиоза и кърлежова треска, причинени от *Rickettsiae*;
- Респираторни инфекции, причинени от *Mycoplasma pneumoniae*;
- Пситакоза, причинена от *Chlamydia psittaci*;
- Lymphogranuloma venereum, причинена от *Chlamydia trachomatis*;
- Неусложнени уретрални, ендоцервикални или ректални инфекции при възрастни, причинени от *Chlamydia trachomatis*;
- Трахома, причинена от *Chlamydia trachomatis*, въпреки че не винаги инфекциозният агент се елиминира, както е определено чрез имунофлуоресцентни методи;
- Инклузионен конюнктивит, причинен от *Chlamydia trachomatis*, може да бъде лекуван само с перорален дохусуcline или в комбинация с локални средства;
- Остър епидидимоорхит, причинен от *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*;
- Granuloma inguinale (donovanosis), причинена от *Calymmatobacterium granulomatis*;
- Ранна фаза (стадий 1 и 2) на Лаймската болест, причинена от *Borrelia burgdorferi*;
- Рецидивираща треска, пренасяна от въшки, причинена от *Borrelia recurrentis*;
- Рецидивираща треска, пренасяна от кърлежи, причинена от *Borrelia duttonii*;
- Негонококов уретрит, причинен от *Ureaplasma urealyticum (T-Mycoplasma)*.

Дохусуcline е показан също за лечение на инфекции, причинени от следните грам-отрицателни микроорганизми:

- *Acinetobacter species*;
- *Bacteroides species*;
- *Fusobacterium species*;
- Бруцелоза, причинена от *Brucella species* (в комбинация със streptomycin);
- Чума, причинена от *Yersinia pestis*;
- Туларемия, причинена от *Francisella tularensis*;
- Бартозелоза, причинена от *Bartonella bacilliformis*;
- *Campylobacter fetus*.

Тъй като много от щамовете на посочените по-долу микроорганизми са показали резистентност към тетрациклини, е препоръчително извършването на микробиологично



изследване и антибиограма.

Дохусуcline е показан за лечение на инфекции, причинени от следните грам-отрицателни микроорганизми, когато антибиограмата показва подходяща чувствителност към лекарството:

- *Shigella* species;
- Неусложнена гонорея, причинена от *Neisseria gonorrhoeae*;
- Респираторни инфекции, причинени от *Haemophilus influenzae*;
- Респираторни и уринарни инфекции, причинени от *Klebsiella* species;
- *Escherichia coli*;
- *Enterobacter aerogenes*;
- *Moraxella catarrhalis*.

Дохусуcline е показан за лечение на инфекции, причинени от следните грам-положителни микроорганизми, когато антибиограмата показва подходяща чувствителност към лекарството:

- *Streptococcus* species: Установено е, че известен процент щамове на *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus faecalis* са резистентни към тетрациклинови лекарства. Следователно тетрациклините не би трябвало да се използват за лечение на стрептококови инфекции освен ако микроорганизмът не е показал чувствителност;

- Антракс, причинен от *Bacillus anthracis*, включително и респираторната форма на заболяването (след експозиция): за намаляване на честотата или прогресията на заболяването след експозиция на *Bacillus anthracis* под формата на аерозол.

При инфекции на горните дихателни пътища, дължащи се на група А бета-хемолитични стрептококи, обикновено penicillin е средството на първи избор, включително за профилактика на ревматична треска. Това включва:

- Инфекция на горните дихателни пътища, причинена от *Streptococcus pneumoniae*;
- Респираторни, кожни и мекотъкани инфекции, причинени от *Staphylococcus aureus*.

Тетрациклините не са средство на избор при лечението на стафилококови инфекции.

Когато penicillin е противопоказан, дохусуcline е алтернативно лекарство при лечението на:

- Актиномикоза, причинена от *Actinomyces* species;
- Инфекции, причинени от *Clostridium* species;
- Сифилис, причинен от *Treponema pallidum* и фрамбезия, причинена от *Treponema pertenue*;
- Листериоза, причинена от *Listeria monocytogenes*;
- Инфекция на Vincent (остър некротизиращ улцеративен гингивит), причинен от *Leptotrichia buccalis* (старо наименование – *Fusobacterium fusiform*).

Добавъчна терапия

При остра интестинална амебиаза дохусуcline намира добро приложение като добавъчна терапия към амебицидни лекарства.

При тежки форми на акне вулгарис дохусуcline намира добро приложение като добавъчна терапия.

Лечение и профилактика

Дохусуcline е показан за профилактика и лечение на следните инфекции:

- Малария, причинена от *Plasmodium falciparum* (в областите с резистентни на chloroquine *P. falciparum*);
- Лептоспироза, причинена от вид *Leptospira*;
- Холера, причинена от *Vibrio cholerae*.

Профилактика

Дохусуcline е показан за профилактика на следните състояния:

- Тиф, причинен от *Rickettsia tsutsugamushi*;



- "Пътническа диария", причинена от ентеротоксигенни *Escherichia coli*.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Приложението на по-високи от препоръчаните дози може да доведе до повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции.

Терапията трябва да продължи най-малко 24 до 48 часа след спадане на температурата и отзвучаване на симптомите. Когато се използва при стрептококови инфекции, терапията трябва да продължи най-малко 10 дни с оглед предотвратяване развитието на ревматичен пристъп или гломерулонефрит.

Обичайната доза doxycycline при възрастни е 200 mg на първия ден от лечението (приложени еднократно или по 100 mg на всеки 12 часа), след което се продължава със 100 mg дневно (приложени еднократно или по 50 mg на всеки 12 часа). При лечение на по-тежки инфекции (особено хронични уроинфекции) през целия курс на лечение се прилагат 200 mg дневно.

Деца над 8 години: Препоръчаната схема на дозиране за деца с тегло 45 kg или по-малко е 4.4 mg/kg телесно тегло (приети като еднократна дневна доза или разделени в два приема в първия ден от лечението), след което през следващите дни се прилагат 2.2 mg/kg телесно тегло (приети като еднократна дневна доза или разделени в два приема). При по-тежки инфекции могат да се използват дози до 4.4 mg/kg телесно тегло. При деца с тегло над 45 kg се използват дозите за възрастни. (Вж. раздел 4.4. **Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба: Приложение при деца.**)

Рекурентната треска, пренасяна от кърлежи и въшки, и тифът, пренасян от въшки са лекувани успешно с еднократна перорална доза от 100 или 200 mg в зависимост от тежестта. Като алтернатива се препоръчва doxycycline да се дава в доза 100 mg на всеки 12 часа в продължение на седем дни, за да се намали рискът от персистиране или рецидив на пренасяната от кърлежи рекурентна треска.

Ранна фаза на Лаймска болест (стадий 1 и 2): Doxycycline 100 mg перорална доза два пъти дневно в продължение на 14 до 60 дни в зависимост от клиничното състояние, симптомите и индивидуалния отговор на пациента.

Неусложнени уретрални, ендоцервикални или ректални инфекции при възрастни, причинени от *Chlamydia trachomatis*: 100 mg перорално два пъти дневно за 7 дни.

Остър епидидимоорхит, причинен от *C. trachomatis* или *N. gonorrhoeae*: Ceftriaxone 250 mg IM или друг цефалоспорин в еднократна доза плюс 100 mg doxycycline перорално два пъти дневно за 10 дни.

Негонококов уретрит, причинен от *Chlamydia trachomatis* или *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg перорално два пъти дневно за седем дни.

Lymphogranuloma venereum, причинена от *Chlamydia trachomatis*: Doxycycline 100 mg перорално два пъти дневно за минимум 21 дни.

Неусложнена гонококова инфекция на цервикса, ректума или уретрата, където гонококите са се запазили напълно чувствителни: Препоръчва се doxycycline 100 mg перорално два пъти дневно за седем дни с едновременно приложение на подходящ цефалоспорин или хинолон като например: Cefixime 400 mg перорално като еднократна доза или Ceftriaxone 1250 mg интрамускулно (IM) като еднократна доза или Ciprofloxacin 500 mg перорално като еднократна доза или Ofloxacin 400 mg перорално като еднократна доза.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VIBRAMYCIN 100 mg dispersible tablets

Неусложнена гонококова инфекция на фаринкса, където гонококите са се запазили напълно чувствителни: Препоръчва се doxusuciline 100 mg перорално два пъти дневно за седем дни с едновременно приложение на подходящ цефалоспорин или хинолон като например: Ceftriaxone 125 mg IM като еднократна доза или Ciprofloxacin 500 mg перорално като еднократна доза или Ofloxacin 400 mg перорално като еднократна доза.

Първичен и вторичен сифилис: При пациенти с първичен или вторичен сифилис, които не са бременни и са алергични към penicillin, може да бъде приложен следният дозов режим: doxusuciline 100 mg перорално два пъти дневно за две седмици като алтернатива на пеницилиновата терапия.

Латентен и третичен сифилис: При пациенти с латентен или третичен сифилис, които не са бременни и са алергични към penicillin, може да бъде приложен следният дозов режим: doxusuciline 100 mg перорално два пъти дневно за две седмици като алтернатива на пеницилиновата терапия в случай, че е известно, че давността на инфекцията е по-малка от година. В противен случай doxusuciline трябва да се приема в продължение на четири седмици.

Остра тазово-възпалителна болест:

При хоспитализирани пациенти: Doxusuciline 100 mg на всеки 12 часа плюс cefoxitin 2 g интравенозно на всеки шест часа или cefotetan 2 g интравенозно на всеки дванадесет часа за минимум 4 дни и поне 24 до 48 часа след подобряване на състоянието на пациента. Приложението на doxusuciline продължава перорално по 100 mg два пъти дневно, като целият курс на лечение трябва да е 14 дни.

При амбулаторно болни: Doxusuciline 100 mg перорално два пъти на ден за 14 дни като добавъчна терапия към Ceftriaxone 250 mg интрамускулно еднократно или Cefoxitin 2 g интрамускулно плюс Probenicid 1 g перорално в еднократна доза едновременно еднократно или друг парентерален антибиотик от трето поколение цефалоспорино (например Cefizoxime или Cefotaxime).

Акне вулгарис: 50 – 100 mg дневно за период до 12 седмици.

Хлороквин-резистентна малария фалципарум: 200 mg дневно за минимум 7 дни. Поради потенциалната тежест на инфекцията винаги в комбинация с doxusuciline трябва да се дава и бързо действащ шизонтоцид като хинин. Препоръките за дозата на хинина са различни за различните географски райони.

Профилактика на малария: 100 mg дневно при възрастни; за деца над 8 години се прилага доза от 2 mg/kg дневно в един прием до достигане дозата за възрастни. Профилактиката може да започне 1 – 2 дни преди пътуването в области, засегнати от малария. Ежедневната профилактика трябва да продължи през целия престой в тези области и 4 седмици след напускане на маларийния район.

Лечение и селективна профилактика на холера при възрастни: 300 mg като еднократна доза.

Профилактика на тиф: 200 mg като еднократна перорална доза.

Профилактика на “пътническа” диария при възрастни: 200 mg на първия ден от пътуването (приложени като еднократна доза или 100 mg на всеки 12 часа), след което през целия престой в определения район се прилагат по 100 mg дневно. Няма данни за профилактично приложение, продължило над 21 дни.

Профилактика на лептоспироза: 200 mg перорално веднъж седмично през целия престой в засегнатия район и 200 mg след напускане на района.

Няма данни за профилактично приложение, продължило над 21 дни.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VIBRAMYCIN 100 mg dispersible tablets

Лечение на лептоспироза: 100 mg перорално два пъти дневно за 7 дни.

Инхалаторна форма на антракс (след експозиция):

ВЪЗРАСТНИ: 100 mg doxusuciline перорално два пъти дневно за 60 дни.

ДЕЦА: с тегло под 45 kg – 2.2 mg/kg телесно тегло перорално два пъти дневно за 60 дни.

При деца с тегло 45 kg или повече би трябвало да се прилага дозата за възрастни (вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба: Употреба при деца).

Начин на приложение

Диспергиращите се таблетки doxusuciline под формата на doxusuciline monohydrate могат да се приемат с достатъчно количество течност или да се суспендират в около 50 ml вода и така да бъдат погълнати.

Препоръчва се приемът на капсулните или таблетните форми на тетрациклините да става с достатъчно количество течност, за да се намали рискът от възникване на дразнене и улцерации на хранопровода.

При поява на дразнене на стомаха се препоръчва doxusuciline да се приема с храна или мляко.

Проучвания показват, че абсорбцията на doxusuciline не се повлиява съществено от едновременния прием на храна или мляко.

4.3. Противопоказания

Това лекарство е противопоказано при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към doxusuciline, към някое от помощните вещества в състава или към някой от тетрациклините.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Приложение при деца

При недоносени, при които е прилаган перорално tetracycline в дози 25 mg/kg на всеки 6 часа, е наблюдавано забавяне в растежа на фибулата. Тази реакция е била обратима след прекъсване на лечението.

Приложението на лекарства от тетрациклиновия клас по време на развитието на зъбите (втората половина на бременността, кърмаческата възраст и детската възраст до 8 години) може да причини трайно оцветяване на зъбите (жълто-сиво-кафяво). Тази нежелана реакция се свързва по-често с продължителната употреба на лекарствата, но е наблюдавана и при по-кратки, но повтарящи се курсове. Има съобщения и за хипоплазия на емайла. Следователно, при тези групи пациенти doxusuciline не трябва да се прилага освен в случай, че липсват други лекарства, малко вероятно е да са ефективни или са противопоказани. Независимо от това обаче doxusuciline може да се използва при деца за лечение на антракс, включително инхалаторната форма (след експозиция).

Общи

При индивиди, получавали цялата терапевтична доза, е наблюдавано бомбиране на фонтанелите при кърмачета и доброкачествена интракраниална хипертония при възрастни. Тези състояния са преминали бързо след спиране на лекарството.

Псевдомембранозен колит е наблюдаван при приложението на почти всички антибактериални агенти, включително при doxusuciline, като степента на изява варира от лека до животозастрашаваща. Важно е да се има предвид тази диагноза при пациенти, които имат от диария, появила се по време на приложението на антибактериални агенти.



Използването на антибиотици може понякога да доведе до свъхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъбички. Постоянното наблюдение на пациента е много важно. При поява на резистентни микроорганизми антибиотикът трябва да се спре и да се назначи подходяща терапия.

Случаи на езофагит и езофагеални улцерации са наблюдавани при пациенти, приемали капсулни и таблетни форми на лекарства от тетрациклиновата група, включително doxycycline.

В резултат от антианаболното действие на тетрациклините е възможно повишаване на уреята в серума. Според наличните данни такъв ефект не е наблюдаван при приложение на doxycycline при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Макар и рядко при приложението на перорални и парентерални тетрациклини, включително doxycycline, са наблюдавани отклонения във функцията на черния дроб.

При някои пациенти, третирани с тетрациклини, включително doxycycline, са наблюдавани реакции на фоточувствителност, които се манифестират със силно слънчево изгаряне.

Инфекциите, причинени от група А бета-хемолитични стрептококи, трябва да се лекуват поне 10 дни.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия

Наблюдавани са случаи на удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи warfarin и doxycycline. Тъй като тетрациклините потискат плазмената протромбинова активност, при пациенти, които получават антикоагулантна терапия, може да се наложи намаляване на дозата на антикоагуланта.

Поради това, че бактериостатичните лекарства могат да нарушат бактерицидното действие на penicillin, се препоръчва да не се комбинира doxycycline с penicillin.

Абсорбцията на тетрациклини се нарушава от антиациди, които съдържат алуминий, калций, магнезий, или други лекарства, съдържащи тези катйони, желязосъдържащи препарати или бисмутови соли.

Алкохол, барбитурати, carbamazepine и rifenutoin намаляват времето на полуелиминиране от плазмата на doxycycline.

Съобщавано е, че едновременното приложение на тетрациклини и methoxyflurane води до фатална бъбречна токсичност.

Едновременното приложение на тетрациклини може да намали ефективността на пероралните контрацептиви.

Лабораторни тестове: Фалшиво повишаване на резултати при изследвания на урина за съдържание на катехоламини може да бъде наблюдавано поради взаимодействието на doxycycline с флуоресцентните тестове.

4.6. Бременност и кърмене

Приложение по време на бременност

Doxycycline не е проучван при бременни пациентки. Той не бива да се прилага при бременни жени освен в случаите, когато лекарят прецени, че потенциалната полза преобладава от възможния риск (вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба: Приложение при деца).



Приложение по време на кърмене

Дохусуcline формира стабилни калциеви комплекси във всички костообразуващи тъкани. Наблюдавано е намаление в скоростта на растеж на фибулата при недоносени деца, на които е бил даван перорален tetrasucline в дози 25 mg/kg на всеки 6 часа. Този ефект е бил обратим при спиране на лекарството (вж. раздел 4.4. **Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба: Приложение при деца**).

Дохусуcline трябва да се избягва при кърмещи жени, тъй като тетрациклините, вкл. doхусуcline, преминават в майчиното мляко при кърмачки, приемащи лекарство от този клас.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на doхусуcline върху способността за шофиране и работа с машини не е изследван. Няма доказателства, които да предполагат, че doхусуcline може да повлияе тези способности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи тетрациклин, в това число и doхусуcline.

Хематологични и лимфни нарушения: хемолитична анемия, тромбоцитопения, неутропения и еозинофилия.

Нарушения на имунната система: реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок, анафилаксия, анафилактоидна реакция, анафилактоидна пурпура, хипотония, перикардит, ангионевротичен едем, обостряне на симптомите на лупус еритематозус, диспнея, серумна болест, периферни отоци, тахикардия и уртикария.

Ендокринни нарушения: Когато са давани продължително време, тетрациклините са предизвиквали кафяво-черно оцветяване на тиреоидната жлеза, което се установява при микроскопско изследване. Няма данни за нарушение на тиреоидните функции.

Метаболитни и хранителни нарушения: Анорексия.

Нарушения на централна и периферна нервна система: главоболие, бомбиране на фонтанелите при кърмачета и доброкачествена интракраниална хипертония при възрастни.

Нарушения на слуха и равновесието: шум в ушите.

Съдови нарушения: флаш.

Гастроинтестинални нарушения: абдоминални болки, гадене, повръщане, диария, глосит, дисфагия, диспепсия, ентероколит, псевдомембранозен колит, диария, причинена от *C. difficile* и възпалителни изменения (със свръхрастеж на гъбички) в аногениталната област. Тези реакции се наблюдават както при пероралното, така и при парентералното приложение на тетрациклин.

Езофагит и езофагеални улцерации са съобщавани при пациенти, приемащи капсулни и таблетни лекарствени форми.

Жлъчно-чернодробни нарушения: абнормна чернодробна функция, хепатит. Има редки съобщения за хепатотоксичност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: обрив, който може да бъде максиларен, еритемен, реакции на фотосензибилизация на кожата, фотоонихолиза, еритема мултиформе, ексофолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некрелиза (вж.



раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения: артралгия и миалгия.

Бъбречни и уринарни нарушения: повишена урея в серума (вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

4.9. Предозиране

При предозиране лечението трябва да се преустанови, да се приложи симптоматично лечение и поддържащи мероприятия. Диализата не променя времето на полуелиминиране от плазмата и следователно не е от полза при лечение на случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Дохусуcline проявява преди всичко бактериостатичен ефект, за който се счита, че е резултат от инхибиране на протеиновия синтез.

5.2. Фармакокинетични свойства

Дохусуcline почти напълно се резорбира след перорално приложение.

Проучванията досега сочат, че абсорбцията на дохусуcline за разлика от тази на определени тетрациклини не се влияе от прием на храна или мляко.

След приложение на доза от 200 mg при здрави доброволци максималните средни плазмени концентрации са 2.6 mcg/ml дохусуcline на втория час, след което спадат на 1.45 mcg/ml на 24-ия час.

Екскрецията на дохусуcline през бъбреците е около 40% за 72 часа при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс около 75 ml/min). Този процент на бъбречна екскреция може да се понижи до ниво от 1 – 5% за 72 часа при пациенти с остра бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10 ml/min). Проучванията показват, че серумното време на полуелиминиране на дохусуcline (18 – 22 часа) не се различава значимо при индивиди с нормална и тежко нарушена бъбречна функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са проведени дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на дохусуcline. Въпреки това има доказателства за онкогенен потенциал при плъхове в проучвания с подобни антибиотици, охутетрациcline (адrenalни и хипофизарни тумори) и миносуcline (тумори на щитовидната жлеза).

От друга страна, въпреки че проучванията за мутагенния потенциал на дохусуcline не са проведени, има съобщения за позитивни резултати при приложение на други подобни антибиотици (tetracycline, oxytetracycline) при *in vitro* изследвания на клетки от бозайници.

Дохусуcline, приеман перорално, в дози до 250 mg/kg/ден няма видим ефект върху фертилитета на женските плъхове. Ефектът върху мъжкия фертилитет все още не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1. Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Картонени кутии, съдържащи блистери с по 10 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, England CT13 9NJ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

