КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20210306
Разрешение № 73036 01-10-2026
BG/MA/MP - ...../.....
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОКСИЦИКЛИН TZF 20 mg/ml инфузионен разтвор
DOXYCYCLINE TZF 20 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml разтвор съдържа 20 mg доксициклин (като доксициклин хиклат) (*doxycycline hyclate*).
5 ml разтвор (една ампула) съдържа 100 mg доксициклин (като доксициклин хиклат) (*doxycycline hyclate*).

Помощни вещества с известно действие: натриев метабисулфит (Е 223).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.
Бистър, жълт до кафеникав прозрачен инфузионен разтвор, практически свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Инфекции на горните и долните дихателни пътища (напр. тонзилит, фарингит, отит, синузит, бронхит, пневмония), причинени от *Haemophilus influenzae, Klebsiella spp., Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*

- Инфекции на пикочните пътища - цистит

- Инфекции, предавани по полов път - неусложнен уретрит, възпалителни състояния в областта на малкия таз, причинен от *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealitycum*

- Стомашно-чревни инфекции, причинени от *Salmonella spp.*, ентеропатогенни щамове Escherichia coli (пътническа диария), *Entamoeba histolytica, Shigella spp., Vibrio cholerae, Clostridium spp.*

- Инфекции на кожата и меките тъкани, включително тежки форми на акне вулгарис, дължащи се чувствителни към доксициклин микриорганизми (например *Clostridium spp., Propionibacterium acnes, Staphylococcus aureus*), ако антибиотичната терапия се счита за необходима.

Когато се взема решение за лечение с ДОКСИЦИКЛИН TZF инфузионен разтвор, трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употребата на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ДОКСИЦИКЛИН TZF инфузионен разтвор може да се прилага само като интравенозна инфузия.

<u>Възрастни и деца на възраст от 12 до 18 години</u>

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

На първия ден от лечението се прилагат 200 mg доксициклин (2 ампули) като единична доза или разделени на 2 дози - 100 mg на всеки 12 часа, последвани от поддържаща доза от 100 mg/дневно. При тежки инфекции през целия период на лечение трябва да се прилагат 200 mg дневно.

Деца на възраст между 8 и 12 години (вж. точка 4.4)
За лечение на тежки инфекции при деца на възраст от 8 до 12 години доксициклин може да се използва само в ситуации, когато други лекарства не са налични и няма вероятност наличните лекарства да бъдат ефективни или са противопоказани.
При такива обстоятелства дозите за лечение на тежки инфекции са както следва:
При деца с тегло 45 kg или по-малко - начална доза: 4,4 mg/kg (като еднократна доза или разделена на две дози), последвана от поддържаща доза: 2,2 mg/kg (като еднократна доза или разделена на две дози). За овладяването на по-тежки инфекции трябва да се прилагат дози до 4,4 mg/kg през целия период на лечението.
Деца с тегло над 45 kg – трябва да се използват дозите за възрастни.

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

Продължителност на лечението
Доксициклин трябва да се прилага интравенозно само когато пероралната терапия е неефективна. Препоръчва се продължаване на терапията с перорална лекарствена форма след подобряване на състоянието на пациента.
Лечението с доксициклин трябва да продължи от 24 до 48 часа след като симптомите отзвучат. Когато се използва при бета-хемолитични стрептококови инфекции, терапията трябва да продължи поне 10 дни.

Начин на приложение
Доксициклин трябва да се прилага бавно, само като интравенозна инфузия. Инфузията трябва да се прилага в продължение на 1 до 4 часа (не по-малко от 1 час и не повече от 12 часа).
Разтворите, съдържащи доксицинлин трябва да бъдат защитени от светлина.

Не съхранявайте разредените разтвори на доксициклин.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към доксициклин или други тетрациклини, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Бременност и кърмене (вж. точка 4.4 относно употребата на доксициклин по време на развитието на зъбите и точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Педиатрична популация
Употребата на лекарства от тетрациклиновата група по време на развитието на зъбите (втората половина на бременността, кърмаческа възраст и детска възраст до 8 години) може да доведе до трайна промяна в цвета на постоянните зъби (жълто-сиво-кафяво). Тази нежелана реакция е по-често срещана при продължителна употреба на лекарствата, но също така е наблюдавана и след многократни краткотрайни курсове на лечение. Съобщава се също за хипоплазия на зъбния емайл. Употребата на доксициклин при деца на възраст под 8 години е обоснована само когато няма адекватна алтернативна терапия, а потенциалните ползи при тежки или животозастрашаващи състояния (напр. Rocky Mountain петнист тиф (RMSF)) надвишават риска от възможна промяна в цвета на зъбите.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Въпреки че рискът от постоянна промяна в цвета на зъбите е рядък при деца на възраст от 8 до 12 години, доксициклин трябва да се използва в ситуации, когато други лекарства не са налични и няма вероятност наличните лекарства да бъдат ефективни или са противопоказани.

Използвайте с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или при такива, които получават други хепатотоксични лекарства. При тези пациенти по време на лечението трябва редовно да се прави оценка на чернодробната функция и кръвната картина. Нивото на доксициклин в кръвта трябва да се определи, ако е оправдано.

По време на терапията трябва да се избягва излагането на слънчева светлина или изкуствена ултравиолетова светлина (например солариуми), поради възможността за поява на фотодерматози.

Използването на доксициклин може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, напр. *Candida*. При поява на инфекция с нечувствителни микроорганизми, лечението с доксициклин трябва да се преустанови и да се назначи подходяща терапия.

Ако се появи тежка, персистираща диария, трябва да се има предвид псевдомембранозен колит (в повечето случаи причинен от *Clostridium difficile*). В този случай антибиотичното лечение трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.
Употребата на продукти, които инхибират перисталтиката е противопоказана.

При лечение на венерически заболявания, при които се подозира съпътстваща инфекция със сифилис, трябва да се провеждат подходящи диагностични изследвания, включително микроскопски изследвания с тъмно поле, и серологични кръвни тестове (тест на Васерман) ежемесечно в продължение на най-малко четири месеца.

При някои пациенти със спирохетни инфекции може да възникне реакция ня Jarisch-Herxheimer реакция скоро след началото на лечението с доксициклин. Пациентите трябва да бъдат уверени, че това е обичайно, самоограничаващо се следствие от антибиотичното лечение на инфекции, предизвикано от спирохети.

Изисква се повишено внимание, когато доксициклин се прилага при пациенти с миастения гравис; при тези пациенти може да настъпи засилена мускулна слабост.

Има съобщения за порфирия при пациенти, получаващи тетрациклини.

Доксициклин може да предизвика обостряне на симптомите при пациенти със системен лупус еритематозус.

Бомбирана фонтанела при кърмачета и доброкачествена интракраниална хипертония при деца и възрастни са докладвани, при пациенти, получили терапевтични дози. Тези състояния отзвучават бързо след прекратяване на према на лекарството.

Този продукт съдържа натриев метабисулфит (Е 223) и поради това в редки случаи може да причини тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазъм.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тетрациклините засилват ефектите на кумариновите антикоагулантни и сулфонилурейните продукти. Може да се наложи намаляване на дозата на тези лекарствени продукти, когато се използва доксициклин.
Тетрациклините

- повишават нефротоксичността на метоксифлуран и други потенциално нефротоксични лекарства;
- повишават токсичността на метотрексат и циклоспорин А;
- намаляват бактерицидното действие на пеницилини и други бактерицидни антибиотици.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- намаляват ефективността на пероралните хормонални контрацептиви. Препоръчва се да се използват допълнителни ефективни контрацептивни методи по време на лечението с доксициклин.

Лекарства, индуциращи микрозомални ензими, като барбитурати, карбамазепин, дифенилхидантоин, както и алкохол, засилват метаболизма на доксициклин, като по този начин биологичният му полуживот и терапевтичният ефект могат да бъдат намалени. При пациенти, приемащи посочените лекарства, трябва да се обмисли възможно повишаване на дневната доза доксициклин.
Стомашно-чревните нежелани реакции са по-чести, когато доксициклин се прилага едновременно с теофилин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Доксициклин не трябва да се използва по време на бременност. Проучванията при животни показват, че тетрациклините преминават плацентарната бариера и се натрупват във феталните тъкани. Установено е също, че доксициклин, в сравнение с други тетрациклини, показва по-нисък афинитет към млади, бързо растящи тъкани, но токсичността за развиващия се плод не може да бъде изключена. Доксициклин, прилаган по време на бременност, може да причини промяна в цвета на зъбите и хипоплазия на зъбния емайл при детето.

Кърмене
Доксициклин се екскретира в майчиното мляко. Кърменето трябва да бъде спряно за периода на лечение с доксициклин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В изолирани случаи са наблюдавани преходни зрителни нарушения, които могат да повлияят безопасността при шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, получаващи тетрациклини, включително доксициклин, са представени по-долу.
Нежеланите реакции са класифицирани по честотата на поява, като се започне от най-често срещаните, съгласно следната конвенция:
Редки (≥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
С неизвестна честота: при продължително или многократно лечение с доскициклин могат да се появят локални кожни или епителни инфекции с нечувствителни бактерии или гъбички: възпалителни изменения в аногениталната област, орален мукозит и глосит, вагинит.
Наблюдавани са и псевдомембранозен колит и стафилококов ентероколит.

Нарушения на кръвта и лимфната система
С неизвестна честота: хемолитична анемия, тромбоцитопения, неутропения, порфирия, еозинофилия.

Нарушения на имунната система
С неизвестна честота: симптоми на серумна болест, ангиоедем, анафилактична пурпура, хипотония, диспнея, тахикардия, перикардит, анафилактичен шок, реакция на Jarisch-Herxheimer (вж. точка 4.4).

Нарушения на ендокринната система

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

С неизвестна честотата: при пациенти, приемащи тетрациклини за продължителен период от време, се наблюдава кафяво-черно оцветяване на тъкъната на щитовидната жлеза без нарушения на функцията на щитовидната жлеза.

Нарушения на нервната система
Много редки: бомбирана фонтанела при кърмачета и доброкачествена интракраниална хипертония при деца и възрастни са съобщавани след получаване на терапевтични дози. Симптомите на хипертония включват замъгляване на зрението (скотомата, диплопия).
С неизвестна честота: главоболие, замаяност, внезапно зачервяване на лицето.

Нарушения на ухото и лабиринта
С неизвестна честота: шум в ушите.

Стомашно-чревни нарушения
С неизвестна честота: анорексия, гадене, повръщане, диария, коремна болка, дисфагия, езофагиална улцурация (по-често се среща при пациенти, приемащи перорални дози доксициклин под формата на капсули). Ефектите обикновено са леки и отшумяват след спиране на лекарството.
Тетрациклините могат да предизвикат промяна в цвета на зъбите.
Съобщава се за обратима и повърхностна промяна в цвета на постоянните зъби след лечение с доксициклин, но честотата не може да бъде оценена от наличните данни, вижте също точка 4.4.

Хепато-билиарни нарушения
Редки: нарушения на чернодробната функция с преходно повишаване на параметрите на чернодробната функция, хепатит, чернодробна недостатъчност, свързана с жълтеница
Много редки: панкреатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
С неизвестна честота: обриви, сърбеж, уртикария, фоточувствителност, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (синдром на Лиел), фотоонихолиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Много редки: артралгия, миалгия. Нарушения в развитието на зъбите, промяна в цвета на емайла.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
С неизвестна честота: повишени стойности на урея в кръвта.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Редки: тромбофлебит.
С неизвестна честота: общо неразположение, болка, дразнене, парене на мястото на приложение.

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 националната система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране на доксициклин включват: повишена температура, зачервяване на лицето, замаяност, понякога е възможен и колапс. Ако се появят тези симптоми, трябва незабавно да се преустанови приложението на лекарството. Жизнените показатели (пулс, дишане) трябва да бъдат наблюдавани и при необходимост трябва да се назначи симптоматично лечение.

Лекарството не се елиминира ефективно от тялото чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение, тетрациклини, АТС код: J01AA02

Доксициклин е тетрациклинов антибиотик. Той показва широк спектър на действие срещу Грам-отрицателни и Грам-положителни бактерии, както и протозои.
Бактериостатичният механизъм на действие се състои в инхибиране на протеиновия синтез на ниво рибозома.

Антибактериално действие
Спектърът на антибактериалната активност на доксициклин *in vitro* включва:

Грам-отрицателни бактерии
Neisseria gonorrhoeae, Campylobacter granulomatis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Pasteurella pestis, Pasteurella tularensis, Vibrio cholerae, Bartonella bacilliformis, Brucella spp.;
променлива чувствителност се демонстрира при: *Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter aerogenes, Shigella spp., Mima spp., Herellea spp., Bacteroides spp.*

Грам-положителни бактерии
Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus faecalis, Streptococcus faecium, Staphylococcus aureus, алфа-хемолитични стрептококи от от групата viridans,

Други микроорганизми
Rickettsia, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Borrelia recurrentis, Treponema pallidum, Treponema pertenue, Clostridium spp., Fusobacterium fusiforme, Actinomyces spp., Bacillus anthracis, Propionibacterium acnes, Entamoeba spp., Balantidium coli, Plasmodium falciparum.

Доксициклинова резистенстност се наблюдава при много различни щамове, особено сред Грам-положителните бактерии. Явлението е променливо и често се наблюдават значителни различия в резистентността на бактериите, срещащи се в различни региони на света. Механизмът на резистентност на доксициклин е свързан с намалената способност на лекарството да проникне в ядрото на бактериалната клетка. Резистентността е свързана с появата на трансмисивни R-плазмиди в клетката.
Доксициклин-резистентните щамове на *Streptococcus pneumoniae* също показват резистентност към други тетрациклини и често към пеницилини и макролиди (кръстосана резистентност).

5.2 Фармакокинетични свойства

<u>Абсорбция</u>
След приложение на доксициклин в доза от 100 mg или 200 mg като интравенозна инфузия в продължение на 1 час или 2 часа, пиковата серумна концентрация на антибиотика е съответно 2,5 μg/ml или 3,6 μg/ml.

<u>Разпределение</u>
Доксициклин е добре разтворим в мазнини. Той свободно прониква в повечето системни течности и тъкани. Високи концентрации на лекарството се откриват във воднистата течност на окото, простатата, яйчниците, матката, пикочния мехур, жлъчката, черния дроб, мускулите, зъбния ИО лекарствата костната примордия, бронхиалния секрет, белите дробове, лимфните жлези, синусите и оливиците.
Той прониква през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата.
Доксициклин се свързва със серумните протеини в приблизително 80-90%.

Биотрансформация
Приблизително 50% от приложения доксициклин се метаболизира в черния дроб.

Елиминиране
Елиминационният полуживот е 18 до 22 часа и е удължен до около 25 часа при пациенти с бъбречна недостатъчност. Поради дългия полуживот доксициклин може да се прилага веднъж дневно.
При пациенти с нормална бъбречна функция приблизително 40% от лекарството се екскретира в урината в непроменена форма, останалата част се екскретира с фекалиите, най-вече като метаболити.
Доксициклин не се натрупва значимо при пациенти с бъбречна недостатъчност. Полуживотът и AUC стойността на доксициклин остават непроменени. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност.
При пациенти с бъбречна недостатъчност се наблюдава повишено ниво на доксициклин в жлъчката, което води до увеличаване на елиминирането на антибиотика с фекалиите.
Серумният полуживот не се повлиява от хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на доксициклин. Въпреки това има доказателства за онкогенна активност при плъхове в проучвания с други тетрациклинови антибиотици, окситетрациклин (причинява тумори на надбъбречната и хипофизната жлеза) и миноциклин (причинява тумори на тиреоидната жлеза).

Положителни резултати са получени и при тестове за мутагенност, проведени върху животински клетки *in vitro* с други тетрациклинови антибиотици (тетрациклин, окситетрациклин).
Мутагенните ефекти на доксициклин не са проучвани.
Доксициклин, приложен перорално при плъхове в доза от 250 mg/kg дневно, не показва никакви значими ефекти върху фертилитета при женски плъхове. Ефектите на доксициклин върху репродуктивността при мъжки плъхове не са проучвани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон K17
Етаноламин
Магнезиев хлорид хексахидрат
Натриев метабисулфит (E 223)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Разтворът на доксициклин за интравенозна инфузия е киселинен и затова показва физикохимични несъвместимости с алкални продукти и лекарства, които са нестабилни при ниско pH, напр. с разтвори на аминофилин, хидрокортизон, еритромицин, витамини от група B, варфарин, някои сулфонамиди.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Да се съхранява в хладилиник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лекарственият продукт е опакаван в кафяви ампули (5 ml),от боросиликатно стъкло (тип I).
10 ампули са поставени в картонена кутия заедно с Листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Приготвяне на инфузионен разтвор

Основен разтвор – разредете съдържанието на ампулата с вода за инжекции до 10 ml.

Инфузионен разтвор - разредете 10 ml от основния разтвор в 100 до 1000 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.
Полученият разтвор, съдържащ от 0,1 mg до 1 mg доксициклин в 1 ml, трябва да се приготви непосредствено преди употреба.

Предпазвайте разтвора от светлина.
Не съхранявайте разредените разтвори на доксициклин.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tarchomin Pharmaceutical Works "Polfa" S.A.
2, A. Fleminga Street
03-176 Warsaw
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20210306

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

Дата на първо разрешаване: 14.10.2021
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2021

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •