

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВІБРАМІЦИН Д
(VIBRAMYCIN D)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: doxycycline; (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(диметиламіно)-3,5,10,12,12a-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-1,4,4a,5, 5a,6,11,12a – октагідротетрацин-2-карбоксамід моногідрат;

основні фізико-хімічні властивості: світло-жовті круглі таблетки з лінією розлому на одному боці та написом “VN” – на іншому;

склад: 1 таблетка містить 100 мг доксицикліну у вигляді доксицикліну моногідрату;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.

Форма випуску. Таблетки дисперговані.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Доксициклін має бактеріостатичну дію, його антимікробний ефект реалізується шляхом пригнічення синтезу білків мікроорганізмами. Препарат є ефективним щодо широкого спектру грамположитивних і грамнегативних бактерій і деяких інших мікроорганізмів:

1. *Rickettsiae*, в тому числі *Rickettsia tsutsugamushi*.
2. *Mycoplasma pneumoniae*.
3. *Chlamydia psittaci*.
4. *Chlamydia trachomatis*.
5. *Neisseria gonorrhoeae*.
6. *Calymmatobacterium granulomatis*.
7. *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia duttonii*.
8. *Ureaplasma urealyticum* (T-*Mycoplasma*).
9. Грамнегативні мікроорганізми родини *Acinetobacter*, родини *Bacteroides*, родини *Fusobacterium*, *Campylobacter fetus*.
10. Мікроорганізми родини *Brucella*.
11. *Yersinia pestis*.
12. *Francisella tularensis*.
13. *Bartonella bacilliformis*.
14. *Clostridium species*.
15. *Treponema pallidum* і *Treponema pertenuis*.
16. *Listeria monocytogenes*.
17. *Leptotrichia buccalis* (попередня назва – *Fusobacterium fusiform*).
18. *Plasmodium falciparum*.
19. *Leptospira*.
20. *Vibrio cholerae*.
21. Ентеротоксигенна *Escherichia coli*.

Оскільки багато штамів деяких груп мікроорганізмів виявляли стійкість до тетрациклінів, рекомендується культуральне дослідження чутливості. Вібраміцин® Д призначений для лікування інфекційних захворювань, спричинених чутливими до препарату грамнегативними мікроорганізмами: родини *Shigella*; *Escherichia coli*; *Enterobacter aerogenes*; *Moraxella catarrhalis*; а також *Neisseria gonorrhoeae*;, спричинених *Haemophilus influenzae* (інфекції респіраторного тракту); *Klebsiella* (інфекції

респіраторного тракту і сечовивідних шляхів).

Вібрамідин® Д призначений для лікування інфекційних захворювань, спричинених чутливими до препарату грампозитивними мікроорганізмами: мікроорганізми родини *Streptococcus* (було виявлено деякий відсоток штамів *Streptococcus pyogenes* і *Streptococcus faecalis*, стійких до тетрациклінів; тетрацикліни не повинні застосовуватися для лікування стрептококових інфекційних захворювань, якщо мікроорганізм не чутливий до препарату), *Bacillus anthracis*.

Вібрамідин® Д застосовують для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів, спричинених бета-гемолітичними стрептококами групи А і *Streptococcus pneumoniae*, інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, а також шкіри і підшкірної клітковини, спричинених *Staphylococcus aureus*.

Тетрацикліни не є препаратами вибору для лікування стафілококових інфекційних захворювань.

Фармакокінетика. Доксидиклін фактично повністю всмоктується після перорального прийому. Приймання їжі чи молока не впливає істотно на всмоктування доксидикліну на відміну від деяких інших тетрациклінів.

Після прийому 200 мг максимальна концентрація доксидикліну в сироватці здорових дорослих добровольців становила у середньому 2,6 мкг/мл через 2 години і знижувалась до 1,45 мкг/мл через 24 години.

У людей з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну близько 75 мл/хв) протягом 72 годин виводилось приблизно 40% дози доксидикліну. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) ступінь виведення може знизитись до 1-5%/72 годин. Період напіввиведення доксидикліну з сироватки істотно не відрізнявся (18-22 години) у людей з нормальною функцією нирок і при тяжкій нирковій недостатності.

Окремі дослідження на тваринах з метою оцінки канцерогенного потенціалу доксидикліну не проводилися. Проте є докази канцерогенної активності на щурах у дослідженнях із застосуванням антибіотиків, окситетрацикліну (надниркові залози та пухлини гіпофіза) і міноцикліну (пухлини щитовидної залози).

Аналогічно, хоча дослідження мутагенності доксидикліну не проводилися, були отримані позитивні результати *in vitro* при аналізі клітин молочної залози для даної групи антибіотиків (тетрациклін, окситетрациклін).

Застосування доксидикліну перорально в межах 250 мг/кг/день не мало очевидного впливу на фертильність самок-щурів. Ефективність препарату на фертильність самців-щурів не вивчалася.

Показання для застосування. Лікування таких інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

американський кліщовий рикетсіоз, висипний тиф і група висипних тифів, Q-пропасниця, везикульозний рикетсіоз і кліщова пропасниця; епідемічний зворотний тиф; кліщовий зворотний тиф; інфекції респіраторного тракту;

орнітоз;

лімфогранульома венерична; неускладнені уретральні, ендоцервікальні або ректальні хламідійні інфекції у дорослих; гострий орхоепідідиміт; неускладнена гонорея;

негонококовий уретрит (НГУ);

венерична гранульома (донованоз);

трахома (хоча інфекційний фактор не завжди усувається, що було визначено за допомогою імунофлюоресценції);

кон'юнктивіт із включеннями (паратрахома);

рання (стадія 1 і 2) хвороби Лайма;

бруцельоз (у комбінації із стрептоміцином);

чума;

туляремія;

сибірка, включаючи сибірку, що передається повітряним шляхом (після впливу даного збудника): зменшує захворюваність або прогресування захворювання після контакту з аерозольованим збудником *Bacillus anthracis*;

бартонельоз.

Коли пеніцилін протипоказаний, Вібраміцин® Д є альтернативним препаратом для лікування актиномікозу, спричиненого різновидом *Actinomyces*; сифілісу; невенеричного сифілісу; лістеріозу; інфекції Вінсента (гострого некротичного виразкового гінгівіту).

Додаткове лікування

При гострому кишковому амебіазі, тяжких вуграх (*acne vulgaris*) Вібраміцин® Д застосовують як додаткове лікування.

Лікування і профілактика малярії, спричиненої хлорохінінстійким *P. falciparum*; лептоспірозу; холери.

Профілактика висипного тифу Куста; діареї мандрівника.

Спосіб застосування та дози. Перевищення рекомендованої дози може призвести до збільшення частоти побічних проявів.

Терапія повинна бути продовжена протягом 24-48 годин після того, як симптоми пропасниці зникли. При стрептококових інфекційних захворюваннях терапія повинна бути продовжена протягом 10 днів, щоб попередити розвиток ревматичної пропасниці або гломерулонефриту.

Звичайна доза Вібраміцину® Д для дорослих становить 200 мг у перший день лікування (одноразово або по 100 мг кожні 12 годин) та 100 мг/добу у наступні дні (одноразово або 50 мг кожні 12 годин).

При лікуванні більш серйозних інфекційних захворювань (особливо хронічних інфекційних захворювань сечового тракту) необхідно приймати 200 мг щоденно протягом усього періоду лікування.

Для дітей старше 8 років з масою тіла до 45 кг рекомендована доза становить 4,4 мг/кг маси тіла (застосовується одноразова добова доза або розділена на дві дози в перший день лікування), в наступні дні доза становить 2,2 мг/кг ваги тіла (застосовується як одноразова добова доза або розділена на два прийоми).

Для більш серйозних інфекційних захворювань може бути призначено до 4,4 мг/кг ваги тіла.

Дітям з масою тіла більше 45 кг призначається звичайна доза для дорослих.

При кліщовій пропасниці, поворотному епідемічному тифі і висипному епідемічному тифі може бути застосована одноразова пероральна доза 100 або 200 мг, залежно від тяжкості захворювання. З метою зменшення ризику персистенції або рецидиву пропасниці, що передається кліщами, Вібраміцин® Д у подальшому застосовують у дозі 100 мг кожні 12 годин протягом 7 днів.

При ранній хворобі Лайма (стадія 1 і 2) - 100 мг двічі на добу протягом 14 – 60 днів, зважаючи на клінічні симптоми та клінічний ефект.

Неускладнена уретральна, ендоцервікальна або ректальна інфекція у дорослих, спричинена Chlamydia trachomatis, - 100 мг внутрішньо двічі на день протягом 7 днів.

Гострий орхоепідидиміт, спричинений C. trachomatis або N. Gonorrhoeae, – цефтриаксон 250 мг внутрішньом'язово або інший відповідний цефалоспорин одноразово плюс доксициклін 100 мг внутрішньо двічі на день протягом 10 днів.

Негонококовий уретрит (NGU), спричинений Chlamydia trachomatis або Ureaplasma urealyticum, - 100 мг внутрішньо двічі на день не менше 7 днів.

Лімфогранульома венерична, спричинена Chlamydia trachomatis, - Вібраміцин® Д 100 мг перорально двічі на день не менше 21-го дня.

Неускладнені гонококові інфекції (шийки матки, прямої кишки або уретри), коли гонококи є високочутливими до препарату, – Вібраміцин® Д 100 мг внутрішньо двічі на день протягом 7 днів, плюс супутнє лікування за допомогою цефалоспоринової або хінолонової (наприклад, рекомендується лікування цефіксимом 400 мг перорально одноразово, або цефтріаксоном 125 мг внутрішньом'язово одноразово, або ципрофлоксацин 500 мг внутрішньо одноразово, або офлоксацин 400 мг внутрішньо одноразово).

Неускладнені гонококові інфекції глотки, коли гонокок є високочутливим, - рекомендується 100 мг Вібраміцину® Д внутрішньо двічі на день протягом 7 днів та супутнє лікування відповідним цефалоспорином або хінолоном (наприклад, цефтріаксон 125 мг в/м одноразово, або ципрофлоксацин 500 мг внутрішньо одноразово, або офлоксацин 400 мг внутрішньо одноразово).

Первинний і вторинний сифіліс - невагітні пацієнтки з алергією на пеніцилін, які хворіють на первинний або вторинний сифіліс, можуть лікуватися за режимом, альтернативним пеніцилінотерапії: Вібраміцин® Д 100 мг внутрішньо двічі на день протягом 2 тижнів.

Латентний і третинний сифіліс - невагітні пацієнтки з алергією на пеніцилін, які хворіють на третинний або вторинний сифіліс, можуть лікуватися за режимом альтернативним пеніцилінотерапії: Вібраміцин® Д 100 мг внутрішньо двічі на день протягом 2 тижнів, якщо відомо, що тривалість інфекції становить менше року. В іншому разі Вібраміцин® Д повинен застосовуватися протягом 4 тижнів.

Гостре запальне захворювання органів малого таза:

у стаціонарі: Вібраміцин® Д 100 мг кожні 12 годин у поєднанні з цефокситином 2 г в/в кожні 6 годин або цефотетан 2 г внутрішньовенно кожні 12 годин не менше 4 днів і ще 24-48 годин після поліпшення стану хворого. Після цього продовжити застосування Вібраміцину® Д 100 мг внутрішньо двічі на добу до закінчення повного 14-денного курсу лікування;

амбулаторно: Вібраміцин® Д 100 мг внутрішньо двічі на день протягом 14 днів у поєднанні з цефтріаксоном 250 мг внутрішньом'язово одноразово, або цефокситином 2 г внутрішньом'язово з додаванням пробенециду 1 г внутрішньо одноразово, або з іншим парентеральним цефалоспорином третьої генерації (цефтизоксим, цефотаксим).

Вугровий висип – 50-100 мг/добу протягом 12 тижнів.

Для лікування малярії, резистентної до хлорохіну, - 200 мг/добу протягом щонайменше 7 днів. Враховуючи потенційну тяжкість інфекції, у поєднанні з Вібраміцином® Д завжди слід застосовувати швидкодіючий шизонтоцидний препарат типу хінін.

Для профілактики малярії - 100 мг/добу для дорослих; для дітей старше 8 років застосовують 2 мг/кг одноразово. Профілактику можна розпочинати за 1-2 дні до поїздки у регіон, де трапляються випадки малярії. Вібраміцин® Д слід продовжувати приймати щодня протягом усієї подорожі та протягом 4 тижнів після повернення з такого регіону.

Для лікування та селективної профілактики холери - 300 мг Вібраміцину® Д одноразово.

Для профілактики японської річкової пропасниці - 200 мг одноразово внутрішньо.

Для попередження висипного тифу Куста – 200 мг одноразово внутрішньо.

Для попередження діареї мандрівника у дорослих - 200 мг протягом першої доби поїздки (одноразово або по 100 мг кожні 12 годин), а потім по 100 мг/добу протягом усього часу перебування у регіоні. Даних щодо профілактичного застосування антибіотика довше 21 дня немає.

Для попередження лептоспірозу - 200 мг внутрішньо кожного тижня протягом усього часу перебування у регіоні та 200 мг після закінчення поїздки. Даних щодо профілактичного застосування антибіотика довше 21 дня немає.

Для лікування лептоспірозу - 100 мг внутрішньо двічі на день протягом 7 днів.

Сибірка, що передається повітряним шляхом (після контакту із збудником)

Дорослі - 100 мг доксицикліну внутрішньо двічі на день протягом 60 днів.

Діти – якщо вага тіла менше 45 кг, то призначають 2,2 мг/кг маси тіла внутрішньо двічі на день протягом 60 днів. Дітям з масою тіла 45 кг і більше призначають дозу для дорослих.

Застосування

Доксициклін – дисперговані таблетки у формі доксицикліну моногідрату – приймати запиваючи відповідною кількістю рідини або випивати після розчинення приблизно в 50 мл води.

Вживання адекватної кількості рідини при застосуванні препаратів тетрациклінового ряду рекомендується, щоб зменшити ризик подразнення шлунка і утворення виразки.

Якщо виникає подразнення шлунка, доксициклін рекомендується приймати з їжею або молоком.

Дослідження свідчать, що всмоктування доксицикліну практично не залежить від одночасного вживання їжі або молока.

Побічна дія. У хворих, які одержували тетрацикліни, включаючи доксициклін, спостерігались нижченаведені побічні прояви.

Порушення крові і лімфатичної системи: гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія та еозинофілія.

Порушення імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, анафілаксія, анафілактоїдні реакції, анафілактоїдна пурпура, гіпотензія, перикардит, ангіоневротичний набряк, загострення системного червоного вовчака, задишка, сироваткова хвороба, периферичні набряки, тахікардія і кропив'янка.

Порушення ендокринної системи: при застосуванні тетрациклінів протягом тривалого часу спостерігалось коричнево-чорне мікроскопічне забарвлення тканини щитовидної залози. Жодної патології щитовидної залози не було виявлено.

Метаболізм і порушення обміну речовин: анорексія.

Розлади нервової системи: головний біль, набухання тім'ячка у новонароджених та доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія у дорослих.

Розлади слуху і вестибулярного апарату: відчуття шуму у вухах.

Порушення серцево-судинної системи: припливи.

Розлади травного тракту: біль у животі, нудота, блювання, діарея, глосит, дисфагія, диспепсія, ентероколіт, псевдомембранозний коліт, *C. difficile* діарея, запальні ушкодження аногенітальної ділянки (внаслідок кандидозу). Повідомлялося про виникнення езофагіту і утворення виразки у пацієнтів, які приймали капсули і таблетки доксицикліну.

Розлади гепатобіліарної системи: порушення печінкової функції, гепатит. Надходили повідомлення про поодинокі випадки гепатотоксичності.

Шкіра: макулопапульозні та еритематозні висипання, реакції фоточутливості шкіри, фото-оніхолізіс, мультиформна еритема, ексфолювативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Скелетно-м'язовий апарат: артралгія і міалгія.

Порушення функції нирок і сечових шляхів: підвищення рівня залишкового азоту сечовини.

Протипоказання. Препарат протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до доксицикліну, будь-якої допоміжної речовини препарату або до будь-якого тетрацикліну.

Передозування. У випадку передозування препарат відмінюють і проводять симптоматичне та підтримуюче лікування. Діаліз не впливає на період напіввиведення препарату із сироватки і, отже, неефективний при передозуванні.

Особливості застосування.

Застосування для лікування дітей

Було відмічено зниження швидкості росту малої гомілкової кістки у недоношених дітей, які одержували тетрацикліни перорально у дозі 25 мг/кг кожні 6 годин. Ця реакція була оборотною і зникла після відміни препарату.

Застосування препаратів групи тетрациклінів під час розвитку зубів (друга половина вагітності, в період новонародженості та дитинства до 8 років) може призвести до необоротної зміни кольору зубів (жовто-сіро-коричневі). Ця побічна реакція частіше трапляється при тривалому лікуванні, але її спостерігали й після повторних коротких курсів. Було також описано випадки гіпоплазії емалі зубів. А тому доксициклін не слід призначати цій групі пацієнтів, за винятком випадків, коли інші препарати недоступні, неефективні або протипоказані. Однак доксициклін може застосовуватися при лікуванні цих груп пацієнтів у випадку сибірки, включаючи сибірку, що передається повітряним шляхом (після впливу даного збудника).

Загальні застереження

Випинання тім'ячка у новонароджених і доброякісної артеріальної гіпертензії у дорослих відмічалось в осіб, які отримували повні терапевтичні дози. Ці ознаки швидко зникали після відміни лікарського засобу.

Повідомлялося про виникнення від помірного до фатального псевдомембранозного коліту при лікуванні антибактеріальними засобами, включаючи доксициклін. Важливо диференціювати цей діагноз у пацієнтів, у яких спостерігається діарея при застосуванні антибактеріального засобу.

Застосування антибіотиків може іноді спричиняти ріст нечутливих патогенних мікроорганізмів, включаючи гриби. Необхідно постійне спостереження за пацієнтами. Якщо виникає резистентний мікроорганізм, антибіотик треба відмінити і призначити відповідну терапію.

Повідомлялося про випадки езофагіту і утворення виразки у пацієнтів, які приймали капсули і таблетки препаратів тетрациклінового ряду, включаючи доксициклін.

Антианаболічна дія тетрациклінів може бути причиною підвищення рівня залишкового азоту сечовини. За даними проведених досліджень, цей ефект не спостерігався під час застосування доксицикліну у хворих з порушеннями функції нирок.

Порушення функції печінки спостерігались рідко – як при пероральному, так і при парентеральному застосуванні тетрациклінів, включаючи доксициклін.

Фоточутливість, яка виявляється у вигляді підвищеної реакції на сонячне опромінення, спостерігалась у деяких людей, які приймали тетрацикліни, включаючи доксициклін.

При інфекціях, спричинених бета-гемолітичними стрептококами групи А, лікування слід проводити щонайменше 10 днів.

Вагітність і лактація

Дія доксицикліну у вагітних жінок не вивчалась. Під час вагітності доксициклін слід застосовувати лише тоді, коли потенційна користь перевищує ризик.

Доксициклін утворює стабільний кальцієвий комплекс у ростковій зоні кісток. Було відмічено зниження швидкості росту малої гомілкової кістки у недоношених дітей, які одержували тетрацикліни перорально у дозі 25 мг/кг кожні 6 годин. Ця реакція була оборотною і зникла після відміни препарату.

Доксициклін не слід призначати під час лактації, оскільки тетрацикліни проникають у грудне молоко.

Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з технікою

Вплив доксицикліну на здатність керувати автомобілем або користуватися технікою не вивчався. Немає жодних ознак, що доксициклін може вплинути на таку здатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Були повідомлення про подовження протромбінового часу у пацієнтів, які приймали варфарин і доксициклін. Оскільки тетрацикліни можуть знижувати активність протромбіну плазми, хворим, які одержують антикоагулянтну терапію, може знадобитися зниження дози антикоагулянтів. Бактеріостатичні препарати можуть впливати на бактерицидну дію пеніциліну, тому рекомендується уникати одночасного застосування доксицикліну з пеніциліном. Всмоктування тетрациклінів порушують антациди і інші препарати, які містять алюміній, кальцій або магній, та препарати, що містять залізо та солі вісмуту. Алкоголь, барбітурати, карбамазепін і фенітоїн знижують період напіввиведення доксицикліну.

Одночасне застосування тетрациклінів та метоксифлурану інколи супроводжувалося токсичною дією на нирки з летальними наслідками.

Паралельне застосування тетрациклінів може зменшувати ефективність оральних контрацептивів.

Лабораторні показники

Взаємодія з лабораторними реактивами – хибне підвищення рівнів катехоламінів сечі може відмічатися внаслідок інтерференції з флюоресцентним тестом.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі +15⁰ – +25⁰С у недоступному для дітей місці. Термін придатності – 4 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блистерній упаковці; по 1 блистеру в картонній коробці.

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 7 з 7. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
Виробник. Пфайзер Пі.джи.Ем., Франція.

Адреса. Zone Industrielle – 29 Route des Industries, Poce-Sur-Cisse, 37530, France.