

CHARAKTERYSTYKA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

1. NAZWA HANDLOWA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

DOXYCYCLINUM, 100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 104,1 mg *Doxycyclini monohydrate* (doksycykliny jednowodzianu) co odpowiada 100 mg doksycykliny.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniem do zastosowania doksycykliny jest leczenie zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje:

Zakażenia dróg oddechowych, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie płuc (powodowane przez drobnoustroje z rodzaju *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia spp.* i *Chlamydia spp.*).

Zakażenia układu moczowo-płciowego powodowane przez drobnoustroje z rodzaju *Chlamydia*, *Ureaplasma urealyticum*, ostre zapalenia gruczołu krokowego, niepowikłane przypadki rzeżączki – zwłaszcza przy równoczesnej infekcji wywołanej przez *Chlamydia*, zakażenia żeńskich narządów płciowych, kiła (*Treponema pallidum*) – przy uczuleniu na penicylinę, zakażenia dróg moczowych (tylko przy potwierdzonej wrażliwości na antybiotyk).

Zakażenia przewodu pokarmowego np.: cholera (*Vibrio cholerae*), zakażenia wywołane przez *Yersinia pestis*, *Campylobacter foetus* i *Shigella sp.* przy potwierdzonej wrażliwości na antybiotyk, spruce tropikalna, choroba Whipple'a, biegunka podróźnych.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zakażenia skóry np.: ciężkie postaci trądziku pospolitego (*Acne vulgaris*) oraz trądziku różowatego (*Acne rosacea*).

Zakażenia oczu wywołane przez drobnoustroje *Chlamydia trachomatis*: wtędotowe zapalenie spojówek oka i jąglica .

Borelioza (choroba z Lyme) wywoływana przez *Borrelia burgdoferi* w przypadku występowania rumienia przewlekłego wędrującego oraz rzadkie zakażenia jak bruceloza (*Brucella spp.*), ornitozy (*Chlamydia psittaci*), bartoneloza (*Bartonella baciliformis*), listerioza (*Listeria monocytogenes*), riketsjoza (*Rickettsia acari*), malinica (*Treponema pertenuae*), dżuma (*Yersinia pestis*), ziarniniak pachwinowy (*Calymmatobacterium granulomatosis*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli o masie ciała do 70 kg i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg:

Zwykle pierwszego dnia podaje się jednorazowo 200 mg (2 kapsułki), następnie codziennie po 100 mg (1 kapsułka) w jednorazowej dawce dobowej. W ciężkich zakażeniach podaje się 200 mg (2 kapsułki) przez cały okres leczenia.

Dorośli o masie ciała powyżej 70 kg:

Dawka dobowa wynosi 200 mg (2 kapsułki).

Dzieci powyżej 12 roku życia i o masie ciała poniżej 50 kg:

Pierwszego dnia 4 mg doksycykliny / kg masy ciała, potem przez kolejne dni – 2 mg / kg masy ciała w jednorazowej dawce dobowej.

Ostre rzeżączkowe zapalenie moczowodów u mężczyzn:

100 mg (1 kapsułka) 2 razy na dobę lub 200 mg (2 kapsułki) jednorazowo przez 7 dni.

Ostre rzeżączkowe zakażenie u kobiet:

100 mg (1 kapsułka) 2 razy na dobę lub 200 mg (2 kapsułki) jednorazowo przez co najmniej 7 dni.

Ostre rzeżączkowe zapalenie najądrza:

100 mg doksycykliny (1 kapsułka) 2 razy na dobę przez 10 dni.

Wyniki leczenia zakażeń rzeżączkowych należy potwierdzić wykonując kontrolny posiew 3-4 dni po zakończeniu terapii.

Kiła pierwotna i wtórna (w przypadku uczulenia na penicylinę):

300 mg doksycykliny (3 kapsułki) na dobę przez 15 dni. Dawka dobowa może być przyjmowana jednorazowo.

Trądzik pospolity i trądzik skupiony:

Początkowo, przez 2 do 4 tygodni, 100 mg doksycykliny (1 kapsułka) na dobę, następnie 50 mg przez 2 do 3 tygodni.

Okres podawania leku: długość leczenia zależy od rodzaju zakażenia. Lek należy podawać do 3 dni od ustąpienia objawów. W zakażeniach wywołanych przez paciorkowce β -hemolizujące lek należy stosować co najmniej przez 10 dni, aby zapobiec wystąpieniu gorączki reumatycznej lub zapalenia kłębuszków nerkowych.

Niewydolność wątroby:

Nie stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Niewydolność nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek nie jest zwykle konieczna korekta dawki.

Sposób podawania:

Lek podaje się raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych co 12 godzin.

Kapsułki należy zażywać popijając je pełną szklanką płynu.

Nie należy przyjmować doksycykliny z produktami mlecznymi.

Przyjmowanie leku podczas posiłków może zmniejszyć częstość występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, jednocześnie nie ma wpływu na stopień wchłaniania leku.

Pominięcie jednej dawki doksycykliny, nie powoduje konieczności zmiany w przyjmowaniu kolejnych dawek.

4.3 Przeciwwskazania

Preparatu nie należy stosować u chorych z nadwrażliwością na tetracykliny lub którykolwiek składnik preparatu oraz u chorych z ciężką niewydolnością wątroby. Nie zaleca się stosowania doksycykliny u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią, gdyż przenika przez łożysko i do mleka matki.

Nie należy stosować preparatu przed zakończeniem okresu formowania zębów, tzn. w II połowie ciąży oraz u dzieci poniżej 12 roku życia. W wyniku odkładania się związków wapniowo-ortofosfatowych, może dochodzić do trwałego przebarwienia zębów, uszkodzenia szkliwa lub opóźnienia rozwoju kośćca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania antybiotyku przez dłuższy okres czasu należy systematycznie przeprowadzać kontrolę obrazu krwi, jak również testy czynności wątroby i nerek.

Podczas leczenia doksycykliną pacjent powinien unikać opalania się na słońcu lub w solarium, gdyż może dochodzić do reakcji uczuleniowych na obszarach skóry narażonej na działanie promieni UV, w tym do zaczerwienień, obrzęków, powstawania pęcherzy, a rzadziej również do odwarstwienia się paznokci i ich przebarwienia.

Podczas równoczesnego stosowania doksycykliny oraz doustnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji, gdyż może się zmniejszyć skuteczność działania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Tak jak w przypadku innych antybiotyków może dojść do nadmiernego rozwoju niewrażliwych drobnoustrojów, w tym do zakażeń grzybiczych. W takim przypadku należy odstawić doksycyklinę i zastosować właściwy antybiotyk.

Podczas stosowania leku mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym ciężkie lub zagrażające życiu (np. złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny).

W przypadku pojawienia się biegunki należy stwierdzić, czy nie jest to objaw rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, choroby występującej niekiedy w przebiegu leczenia antybiotykami, wywoływanej przez nadmierne namnażanie w jelitach szczepów drobnoustroju *Clostridium difficile*. W lekkich przypadkach wystarczy odstawić lek, w przypadku niepowodzenia i ciężkich stanach podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

Opisywano objawy łagodnego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego u dorosłych pacjentów oraz uwypuklenia ciemniczka u niemowląt. Objawy ustępowały całkowicie po odstawieniu leku.

Leki zawierające magnez, glin, wapń, żelazo i chlestyraminę należy podawać 2 do 3 godziny przed podaniem doksycykliny lub po jej podaniu.

Pacjenci uczuleni na którykolwiek lek z grupy tetracyklin mogą być również uczuleni na doksycyklinę (tzw. alergia krzyżowa).

4.5 Oddziaływanie z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wchłanianie doksycykliny z przewodu pokarmowego może być zakłócone przez wielowartościowe jony glinu, wapnia i magnezu, znajdujące się w preparatach zobojętniających sok żołądkowy lub przez preparaty żelaza, jak również przez węgiel aktywowany i cholestyraminę.

Nie należy podawać doksycykliny jednocześnie z antybiotykami o działaniu bakteriobójczym (np. antybiotyki β -laktamowe).

Nie należy stosować znieczulenia ogólnego z podaniem metoksyfluranu w trakcie leczenia doksycykliną, gdyż może to powodować niewydolność nerek.

Równoczesne stosowanie doksycykliny i innych leków zaburzających czynność wątroby może zwiększyć ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby.

Doksycyklina może nasilać działanie pochodnych sulfonilomocznika (doustnych leków przeciwcukrzycowych) oraz leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn. Podczas jednoczesnego podawania tych leków należy kontrolować stężenie glukozy w surowicy krwi oraz parametry określające czynności układu krzepnięcia. W razie konieczności należy odpowiednio zmniejszyć dawki tych leków.

Leki indukujące enzymy wątrobowe, jak barbiturany i karbamazepina, dwufenylohydantoina i acetaminofen, jak również alkohol mogą przyspieszyć rozkład doksycykliny w wątrobie na skutek czego nie zostają osiągnięte poziomy terapeutyczne antybiotyku.

Jednoczesne stosowanie doksycykliny i doustnych środków antykoncepcyjnych może zmniejszać skuteczność działania preparatów antykoncepcyjnych.

Równoczesne stosowanie teofiliny i tetracyklin może podwyższyć częstotliwość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Powyższe informacje mogą odnosić się również do sytuacji, gdy leki stosowane są jeden po drugim w krótkich odstępach czasu.

Doksycykliny nie należy przyjmować wraz z mlekiem lub produktami mlecznymi, bowiem może to spowodować zakłócenia we wchłanianiu doksycykliny z przewodu pokarmowego.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

Stosowanie tetracyklin zaburza wyniki oznaczeń stężenia glukozy, białka, urobilinogenu oraz amin katecholowych w moczu.

4.6 Ciąża i laktacja

Kategoria D – stosowanie leku w ciąży jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

Doksycyklina przenika przez łożysko i do mleka matki. Wskutek odkładania się tetracyklin w zawiązkach zębów, u niemowląt od 4 miesiąca może dochodzić do przebarwienia zębów, uszkodzeń szkliwa i opóźnienia wzrostu kości.

Podczas zażywania tetracyklin w okresie ciąży zachodzi zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Podczas stosowania tetracyklin odnotowano sporadycznie przypadki przemijającej krótkowzroczności, która może prowadzić do ograniczenia zdolności kierowania pojazdami mechanicznymi i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Po podaniu doustnym doksycykliny mogą wystąpić zaburzenia czynności przewodu pokarmowego w postaci zgagi, ucisku w żołądku, wymiotów, wzdęć i biegunki. Przyjmowanie leku po lub wraz z posiłkami, może do pewnego stopnia ograniczyć te działania niepożądane; wpływ pokarmu na stopień wchłaniania doksycykliny jest nieznaczny.

Rzadko występujące objawy niepożądane: zapalenie nabłonka jamy ustnej lub gardła, chrypka, trudności w przełykaniu i niekiedy czarne zrogowacenia brodawek języka.

Wystąpienie ciężkiej biegunki lub rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w czasie stosowania doksycykliny jest wskazaniem do przerwania leczenia.

Bardzo rzadko obserwowano reakcje alergiczne w postaci wykwitów skórnych, zaczerwienienia i złuszczenia się skóry, świądu, pokrzywki, obrzęku naczyń ruchowego, duszności, wstrząsu anafilaktycznego, trwałej wysypki polekowej na narządach płciowych oraz w innych okolicach, jak również reakcje podobne do choroby posurowicznej, przebiegającej z gorączką, bólami głowy i kończyn.

Podczas naświetlania promieniami UV (światło słoneczne, solarium) może dochodzić do reakcji uczuleniowych na powierzchni skóry narażonej na jego działanie, w tym do zaczerwień, obrzęków, powstawania pęcherzy, a rzadziej również do odwarstwienia się paznokci i ich przebarwienia.

Podczas stosowania doksycykliny może dojść, wskutek selekcji drobnoustrojów, do miejscowych zakażeń skóry lub nabłonka drobnoustrojami z grupy *Candida* oraz wystąpienia następujących objawów: swędzenie odbytu, zapalenie nabłonka jamy ustnej i języka, zewnętrznych narządów płciowych oraz pochwy.

Bardzo rzadko obserwuje się podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*Pseudotumor cerebri*), objawiające się bólem głowy, nudnościami, wymiotami i zaburzeniami widzenia na skutek obrzmienia tarczy nerwu wzrokowego. Odstawienie leku doprowadza do ustąpienia powyżej opisanych objawów.

Podczas podawania doksycykliny u dzieci poniżej 12 roku życia obserwowano, w rzadkich przypadkach, nieodwracalne przebarwienia zębów i uszkodzenia szkliwa, jak również nieodwracalne zahamowanie wzrostu kości.

W bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić, jak podczas leczenia innymi tetracyklinami, przemijające zmiany w obrazie krwi obwodowej: leukopenia lub leukocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość, pojawienie się nietypowych postaci limfocytów i granulocytów z ziarnistością toksyczną.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu istnieje niebezpieczeństwo uszkodzenia wątroby, niekiedy z równoczesnym zapaleniem trzustki.

Po przedawkowaniu należy usunąć z żołądka nie wchłoniętą część substancji, stosując płukanie żołądka. Należy również podać leki zobojętniające sok żołądkowy lub sole wapnia i magnezu. Doksycyklina nie przenika przez błony dializacyjne w wystarczającym stopniu, tak więc hemodializa i dializa otrzewnowa są mało skuteczne. W razie konieczności stosuje się leczenie objawowe.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Kod ATC: J 01 AA 02

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Doksycyklina należy do grupy tetracyklin – antybiotyków o szerokim spektrum działania, wytwarzanych półsyntetycznie z różnych rodzajów streptomycyn.

Mechanizm działania: doksycyklina ma działanie bakteriostatyczne w wyniku hamowania syntezy białek w rybosomach.

Doksycyklina działa na typowe bakterie Gram – dodatnie i Gram – ujemne, w tym bakterie tlenowe i bakterie tworzące formy przetrwalnikowe.

Drobnoustroje Gram-ujemne: *Neisseria gonorrhoeae*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae*, *Bartonella bacilliformis*, *Brucella spp.* Tylko po potwierdzeniu wrażliwości antybiogramem: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides spp.*

Drobnoustroje Gram-dodatnie (tylko po potwierdzeniu wrażliwości antybiogramem): *Streptococcus pyogenes* (wysoki % szczepów opornych), *Streptococcus pneumoniae* (wysoki % szczepów opornych), *Enterococcus faecalis* (wysoki % szczepów opornych), *Enterococcus faecium* (wysoki % szczepów opornych), *Streptococcus* z grupy α -hemolizujących (*Streptococcus viridans*).

Doksycyklina działa również na inne drobnoustroje: *Actinomyces spp.*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Leptospira*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia spp.*, *Rickettsia spp.*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium perfringens* i *Clostridium tetani*, *Fusobacterium fusiforme*, *Bacillus anthracis*, *Propionbacterium acnes*, *Entamoeba spp.*, *Balantidium coli*, *Plasmodium falciparum*.

Niektóre czynniki chorobotwórcze wykazują znaczną, częściowo nabytą, oporność: *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus* z grupy B, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* i *Staphylococcus spp.*

Pierwotnie odporne są bakterie: odmiany *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* i *Providencia spp.*

W grupie tetracyklin występuje oporność krzyżowa.

Testy wrażliwości:

Metoda dyfuzyjna

Jakościowe metody wymagające pomiaru średnicy strefy dają najbardziej precyzyjny pomiar wrażliwości drobnoustroju na antybiotyk. Jedną ze standardowych metod mającą na celu określenie wrażliwości drobnoustrojów na doksycyklinę zaleca stosowanie krążków o zawartości tetracykliny 30 µg lub doksycykliny 30 µg. Interpretacja wyników polega na korelacji wymiaru zahamowania strefy wzrostu wokół krążka z MIC (Minimum Inhibitory Concentration). Wyniki powinny być interpretowane według schematu podanego w tabeli poniżej:

Wymiar strefy zahamowania wzrostu (w mm)		Interpretacja wyników
tetracyklina	doksycyklina	
>= 19	>= 16	wrażliwy
15 - 18	13 - 15	średnio wrażliwy
<= 14	<= 12	oporny

Wrażliwy – namnażanie drobnoustroju ulegnie zahamowaniu pod wpływem stężenia leku zwykle osiąganego we krwi

Średnio wrażliwy – drobnoustrój będzie wrażliwy na antybiotyk podawany w dużej dawce lub jeśli zakażenie jest zlokalizowane w tkankach, gdzie stężenie antybiotyku jest wysokie

Oporny – możliwe do osiągnięcia stężenie antybiotyku nie zahamuje namnażania drobnoustroju.

Standaryzowana procedura wymaga stosowania kontrolnych szczepów drobnoustrojów.

Szczep wzorcowy	Wymiar strefy zahamowania wzrostu (w mm)	
	tetracyklina	doksycyklina
<i>E. coli</i> ATCC 25922	18-25	18-24
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	19-28	23-29

Metoda rozcieńczania

Standaryzowana metoda rozcieńczania (bulion, agar, mikrorozcieńczanie) z zastosowaniem doksycykliny w proszku. Wartości MIC powinny być interpretowane według wartości podanych w tabeli poniżej:

MIC (µg/ml)	Interpretacja wyników
</= 4	wrażliwy
8	średnio wrażliwy
>/= 16	oporny

W tej metodzie również zaleca się stosowanie szczepów wzorcowych jako kontroli laboratoryjnej. Standardowa sproszkowana doksycyklina powinna pozwalać na uzyskanie następujących wartości MIC:

Szczep wzorcowy	MIC (µg/ml)
<i>E.coli</i> ATCC 25922	1,0 – 4,0
<i>S.aureus</i> ATCC 29213	0,25 – 1,0
<i>E.faecalis</i> ATCC 29212	8 - 32
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	8 - 32

5.2 Właściwości farmakokinetyczne.

Po doustnym podaniu doksycyklina jest szybko wchłaniana w górnym odcinku jelita cienkiego. Wchłanianie z jelit jest prawie całkowite.

Stopień wiązania leku z białkami osocza jest zmienny (80-95%).

Po podaniu 200 mg zdrowym ochotnikom maksymalne stężenie antybiotyku po 2 godzinach wynosiło średnio 2,6 µg/ml i obniżało się po 24 godzinach do wartości 1,45 µg/ml.

Rozmieszczenie leku następuje szybko, przy czym dystrybucja do ośrodkowego układu nerwowego, również przy uszkodzonej barierze krew-płyn mózgowo-rdzeniowy jest stosunkowo nieznaczna.

Szczególnie wysokie stężenie lek występuje w wątrobie i drogach żółciowych.

Czas półtrwania leku w surowicy wynosi u zdrowego osobnika od 18 do 22 godzin. Jest on podobny u chorych z niewydolnością nerek.

Doksycyklina jest wydalana z moczem oraz z kałem w postaci aktywnej biologicznie. U ochotników z prawidłową czynnością nerek 40% podanej dawki leku było wydalane w czasie 72 godzin (klirens kreatyniny około 75 ml/min).

U chorych z ciężką niewydolnością nerek procentowe wydalanie leku w czasie 72 godzin może się obniżyć do 1-5% (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone u zwierząt wykazały, że preparat przenika przez łożysko do tkanek płodu.

6 SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Skład i wykaz substancji pomocniczych.

Substancje pomocnicze: celuloza mikrokrystaliczna, żelatyna, skrobia kukurydziana, talk, stearynian magnezu, barwniki E 171, E 132, E 104.

6.2 Niezgodności

Nie stwierdzono.

6.3 Okres trwałości

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C. Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: blister zawierający 10 kapsulek.

Opakowanie zewnętrzne: karton, jeden blister w opakowaniu.

6.6 Instrukcja dotycząca sposobu użycia leku.

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

7 Wytwórca posiadający Świadectwo Rejestracji

Farma Projekt Sp. z o. o., 30-109 Kraków, ul. Salwatorska 14

8 Miejsce wytwarzania

Haupt Pharma AG, Graderstrasse 13, D – 12347 Berlin, Niemcy

9 Świad. Rej. MZ. Nr: 9587

10 Data pierwszego wpisu do rejestru

11 Data zatwierdzenia tekstu charakterystyki środka farmaceutycznego

MINISTERSTWO ZDROWIA
ZATWIERDZA

dn. 23.09 2002

GŁÓWNY SPECJALISTA
ds. Rejestracji

Z. Bruner-Woźniak
Zdzisława Bruner-Woźniak