

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Unidox Solutab, 100 mg, tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 100 mg doksycykliny (*Doxycyclinum*) w postaci doksycykliny jednowodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera około 64,1 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Żółta (jasnożółta lub szarozółta do brązowej z plamkami), okrągła, obustronnie wypukła tabletki z oznakowaniem „173” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia lub rozpuszczenia tabletki.

4 SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doksycyklina jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.1):

- łagodne, pozaszpitalne zapalenie płuc, w tym zakażenia wywołane przez następujące, nietypowe patogeny: *Chlamydophila* (dawniej: *Chlamydia*) *pneumoniae*; *Mycoplasma pneumoniae* oraz *Chlamydophila* (dawniej: *Chlamydia*) *psittaci*;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- zakażenia układu moczowo-płciowego (choroby przenoszone drogą płciową) – zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, w tym niepowikłane zakażenia cewki moczowej, szyjki macicy oraz odbytu; nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej wywołane przez *Ureaplasma urealyticum*; doksycyklina jest wskazana również w leczeniu wrzodu miękkiego, ziarniniaka pachwinowego i ziarnicy wenerycznej oraz jako jeden z alternatywnych leków możliwych do stosowania w leczeniu rzeżączki i kiły;
- zakażenia skóry – trądzik pospolity, jeżeli istnieje konieczność zastosowania antybiotyku;
- zakażenia układu pokarmowego – w zakażeniach *Entamoeba* spp. jako leczenie wspomagające, cholera (*Vibrio cholerae*);
- borelioza
- zakażenia narządu wzroku - zapalenie spojówek wywołane przez *Chlamydia trachomatis*;
- gorączka Q wywołana przez *Coxiella burnetii*
- riketsjozy
- inne zakażenia – dur powrotny (*Borrelia recurrentis*), dżuma (*Yersinia pestis*), tularemia (*Francisella tularensis*), bruceloza (*Brucella* spp.), wąglik (*Bacillus anthracis*), ornitoza (*Chlamydia psittaci*)
- leptospiroza
- pastereloza

- malarria wywołana przez *Plasmodium falciparum* odporne na chlorochinę
- profilaktyka malarii.

Tetracyklin nie należy stosować w zakażeniach *Salmonella* spp.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zazwyczaj zalecane dawkowanie i częstość podawania doksycykliny są inne niż w przypadku pozostałych tetracyklin. Zastosowanie dawki większej niż zalecana może zwiększyć występowanie działań niepożądanych.

Dorośli i dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat

Zazwyczaj stosowana dawka doksycykliny w leczeniu ostrych zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat wynosi 200 mg w pierwszej dobie (jednorazowo lub w dawkach podzielonych), następnie stosuje się dawkę 100 mg/dobę. W leczeniu cięższych zakażeń należy podawać dawkę 200 mg na dobę przez cały okres leczenia.

Dzieci w wieku od 8 lat do mniej niż 12 lat (patrz punkt 4.4)

Stosowanie doksycykliny w leczeniu ostrych zakażeń u dzieci w wieku od 8 lat do mniej niż 12 lat należy dokładnie rozważyć w sytuacjach, gdy inne leki nie są dostępne, prawdopodobnie nie będą skuteczne lub są przeciwwskazane. W takim przypadku, w leczeniu ostrych zakażeń, stosuje się następujące dawki:

U dzieci o masie ciała 45 kg lub mniejszej: dawka początkowa wynosi 4,4 mg/kg m.c. (jednorazowo lub w 2 dawkach podzielonych), następnie stosuje się dawkę 2,2 mg/kg m.c. (jednorazowo lub w 2 dawkach podzielonych). W leczeniu cięższych zakażeń należy podawać dawkę do 4,4 mg/kg m.c. przez cały okres leczenia.

U dzieci o masie ciała powyżej 45 kg należy podawać dawkę taką, jak u dorosłych.

Dzieci w wieku od urodzenia do mniej niż 8 lat

Nie stosować doksycykliny u dzieci w wieku poniżej 8 lat z uwagi na ryzyko przebarwienia zębów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Czas trwania leczenia

Leczenie trwa zwykle od 5 do 10 dni. Doksycyklinę należy podawać co najmniej 24 do 48 godzin po ustąpieniu objawów zakażenia i gorączki.

W przypadku zakażeń wywołanych przez paciorkowce beta-hemolizujące leczenie powinno trwać co najmniej 10 dni, aby zapobiec wystąpieniu ostrego zapalenia stawów lub kłębuszkowego zapalenia nerek.

Dawkowanie w specyficznych zakażeniach:

Zakażenia układu moczowo-płciowego:

Niepowikłane zakażenia cewki moczowej, szyjki macicy oraz odbytu u dorosłych wywołane przez *Chlamydia trachomatis*; nierzęączkowe zapalenie cewki moczowej wywołane przez *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg dwa razy na dobę przez 7 dni.

Alternatywne leczenie ostrego zakażenia najądrza i jądra wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* lub *Neisseria gonorrhoeae*: 100 mg dwa razy na dobę przez 10 dni.

Kiła pierwotna i wtórna: 200 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie.

Ziarnica weneryczna (ang. Lymphogranuloma venereum, LVG): 200 mg przez 21 dni.

Borelioza: 200 mg na dobę przez 14 do 21 dni (we wczesnych stadiach choroby) do 1 miesiąca w późniejszych stadiach choroby.

Wąglik:

- profilaktyka po narażeniu: 100 mg dwa razy na dobę przez 60 dni
- postać skórna: 100 mg dwa razy na dobę przez 60 dni
- postać oddechowa i pokarmowa: początkowo 100 mg dwa razy na dobę jako składnik terapii skojarzonej; całkowity czas leczenia 60 dni.

Trądzik pospolity: zwykle podaje się 50 mg na dobę przez okres do 12 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek:

W badaniach nie wykazano znaczącej różnicy pomiędzy okresem półtrwania doksyicyliny w osoczu (około 20 godzin) u osób z prawidłową czynnością nerek w porównaniu do osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby:

Należy zachować ostrożność stosując doksyicylinę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletkę należy przyjąć popijając odpowiednio dużą ilością wody. Tabletkę można również rozpuścić w co najmniej 20 ml wody i wypić powstałą zawiesinę. Należy to robić w pozycji siedzącej lub stojącej na długo przed położeniem się spać, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia przełyku lub owrzodzeń przełyku. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego podczas posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na doksyicylinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwości na inne tetracykliny.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz też punkt 4.4 i 4.6.)

Dzieci w wieku poniżej 8 lat, ze względu na ryzyko przebarwienia zębów (Patrz punkt 4.2)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów przyjmujących doustnie produkty lecznicze z grupy tetracyklin w tym doksyicylinę w postaci tabletek lub kapsułek zgłaszano przypadki wystąpienia zapalenia i owrzodzenia przełyku. Aby zapobiec zapaleniu i owrzodzeniu przełyku ten produkt leczniczy należy przyjmować popijając dużą ilością wody (patrz punkt 4.2). Doksyicylinę należy przyjmować w pozycji siedzącej lub stojącej.

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, takich jak pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic syndroms, DRESS) u pacjentów przyjmujących doksycyklinę. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji skórnej należy przerwać stosowanie doksycykliny i wdrożyć odpowiednie leczenie.

W pojedynczych przypadkach może wystąpić fotodermatoza w postaci nadmiernego poparzenia skóry.

Pacjentów, którzy mogą być narażeni na bezpośrednie działanie promieni słonecznych lub promieni ultrafioletowych, należy poinformować o konieczności przerywania leczenia, jeżeli wystąpią pierwsze objawy rumienia.

Antyanaboliczne (kataboliczne) właściwości tetracyklin mogą spowodować zwiększenie stężenia mocznika (azotu) we krwi. Badania z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek wykazały, że nie dotyczy to doksycykliny.

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania doksycykliny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub pacjentów przyjmujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym.

Występuje krzyżowa oporność na inne tetracykliny.

Stosowanie antybiotyków może powodować nadkażenia drobnoustrojami niewrażliwymi na działanie doksycykliny, w tym *Candida*. W razie wystąpienia zakażenia wtórnego w trakcie leczenia (zakażenia wywołane przez drobnoustroje odporne na działanie doksycykliny) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie leczenie.

W przypadku wystąpienia uporczywej biegunki przebiegającej z gorączką należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego lub gronkowcowego zapalenia jelita i wdrożyć odpowiednie leczenie. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę.

Zgłaszano przypadki wypukłego ciemiaczka związanego z łagodnym nadciśnieniem śródczaszkowym u niemowląt. Stosowanie doksycykliny jest przeciwwskazane u dzieci w wieku poniżej 8 lat (patrz punkt 4.3).

U dorosłych zgłaszano łagodne nadciśnienie śródczaszkowe z podrażnieniem opon mózgowo-rdzeniowych i obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego. Może się to wiązać z występowaniem objawów, takich jak ból głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, nudności, wymioty, pulsujące szumy uszne, zawroty głowy, ból pozagałkowy i fopopsja. Objawy te przemijają i zasadniczo ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni od zakończenia leczenia.

U niektórych pacjentów zakażonych krętkami może wystąpić reakcja Jarischa-Herxheimera wkrótce po rozpoczęciu leczenia doksycykliną. Należy uspokoić pacjenta informując, że jest to na ogół samoograniczający się skutek leczenia zakażeń krętkami za pomocą antybiotyku.

Tetracykliny mogą wpływać na krzepliwość krwi (wydłużenie czasu protrombinowego). Należy zachować ostrożność stosując tetracykliny u pacjentów z zaburzeniami krzepliwości krwi.

Podczas długotrwałego leczenia należy okresowo wykonywać badania laboratoryjne wskaźników czynności narządów. Jeżeli wyniki badania morfologii krwi lub wskaźników czynności wątroby lub nerek nie mieszczą się w granicach normy, należy przerwać leczenie.

Zgłaszano występowanie mikroskopijnych, brązowo-czarnych przebarwień tarczycy w czasie długotrwałego stosowania tetracyklin. W żadnym z przypadków nie stwierdzono zaburzeń czynności tarczycy.

Długotrwałe stosowanie tetracyklin może powodować niedobór witamin z grupy B na skutek eliminacji bakterii wytwarzających witaminę B.

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dzieci i młodzież

Doksycyklina może negatywnie wpływać na rozwój zębów i powodować ich nieodwracalne przebarwienie. Stosowanie doksycykliny jest przeciwwskazane u dzieci w wieku poniżej 8 lat (patrz punkt 4.3).

Zastosowanie leków z grupy tetracyklin w okresie rozwoju zębów (druga połowa ciąży; okres niemowlęcy i dzieciństwo do 8 lat) może spowodować trwałe przebarwienia zębów (żółto-szaro-brązowe). To działanie niepożądane występuje częściej w trakcie długotrwałego stosowania leków, ale obserwowano je po powtarzających się, krótkotrwałych cyklach leczenia. Zgłaszano również przypadki hipoplazji szkliwa. U dzieci w wieku poniżej 8 lat doksycyklinę należy stosować jedynie wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko stosowania w ciężkich lub zagrażających życiu stanach (np. gorączka plamista Gór Skalistych), tylko gdy brak jest innych właściwych metod leczenia.

Pomimo, że ryzyko trwałego przebarwienia zębów u dzieci w wieku od 8 lat do mniej niż 12 lat jest niewielkie, zastosowanie doksycykliny powinno być dokładnie uzasadnione sytuacjami, gdy inne leki nie są dostępne, prawdopodobnie nie będą skuteczne lub są przeciwwskazane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wchłanianie doksycykliny może być zahamowane przez tworzenie biologicznie nieczynnych chelatów z jonami metali wchodzących w skład preparatów zobojętniających sok żołądkowy, soli żelaza i bizmutu. Należy unikać jednoczesnego stosowania preparatów zobojętniających sok żołądkowy, które zawierają aluminium, wapń lub magnez, produktów zawierających żelazo lub sole bizmutu (dotyczy postaci doustnych). Węgiel aktywny, wymienniki jonowe (kolestyramina) mogą zmniejszać wchłanianie doksycykliny. Te produkty lecznicze należy stosować 2 do 3 godzin po przyjęciu doksycykliny.

Chinapryl może zmniejszać wchłanianie doksycykliny ze względu na dużą zawartość magnezu w tabletkach chinaprylu.

Produkty lecznicze zwiększające pH treści żołądkowej mogą mieć negatywny wpływ na wchłanianie tetracyklin, które lepiej rozpuszczają się w środowisku kwaśnym niż w zasadowym.

Doksycyklina może powodować wydłużenie czasu protrombinowego i nasilać działanie jednocześnie stosowanych produktów leczniczych zmniejszających krzepliwość krwi. Może zająć konieczność dostosowania dawki leku zmniejszającego krzepliwość krwi.

Produkty lecznicze o działaniu bakteriostatycznym mogą wpływać na aktywność bakteriobójczą antybiotyków beta-laktamowych, takich jak penicyliny. Należy unikać jednoczesnego stosowania doksycykliny i antybiotyków beta-laktamowych.

Induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, barbiturany, karbamazepina, difenylhydantoina, prymidon, fenytoina oraz długotrwałe nadużywanie alkoholu mogą przyspieszać wątrobowy metabolizm doksycykliny i skracać jej okres półtrwania. Może to prowadzić do zmniejszenia stężenia doksycykliny poniżej dawki terapeutycznej. Należy rozważyć zwiększenie dawki dobowej.

Jednoczesne stosowanie tetracyklin i metoksyfluoranu może powodować uszkodzenie nerek ze skutkiem śmiertelnym.

Doksycyklina może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu. Doksycyklinę i cyklosporynę można stosować jednocześnie jedynie pod ścisłą kontrolą lekarza.

Wykazano, że doksycyklina zwiększa działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika. Należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych i, w razie potrzeby, zmniejszyć dawkę pochodnych sulfonilomocznika.

Jeśli doksycyklinę stosuje się krótko przed, podczas albo po leczeniu retinoidami (np. acytretyna, izotretynoina) istnieje ryzyko wystąpienia przemijającego zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego ze względu na wzajemną potencjalizację działania tych produktów leczniczych. Należy unikać jednoczesnego stosowania doksycykliny i retinoidów.

Tetracykliny wpływają na wyniki testów oznaczania glukozy w moczu.

Badania diagnostyczne: w wyniku zakłócania testu fluoresceinowego można otrzymać fałszywy wynik w postaci zwiększonego stężenia katecholamin w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doksycyklina jest przeciwwskazana w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania doksycykliny podczas pierwszego trymestru ciąży.

Dane otrzymane z dużej liczby zastosowań doksycykliny w pierwszym trymestrze ciąży dotychczas nie wskazują, że powoduje ona zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych. Stosowanie doksycykliny podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje trwałe przebarwienia zębów mlecznych u potomstwa i może opóźnić wzrost kości. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, ale nie wykazały szkodliwego działania na płód (patrz punkt 5.3). Tetracykliny przenikają przez łożysko.

Karmienie piersią

Doksycykliny nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Tetracykliny przenikają do mleka ludzkiego i nie można wykluczyć ich wpływu na przebarwienie zębów i opóźniony wzrost kości u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez kobiety, które je przyjmowały.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Unidox Solutab biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Doustne podanie doksycykliny samicom i samcom szczurów rasy Sprague-Develey miało niekorzystny wpływ na płodność i zdolności rozrodcze (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących wpływu doksycykliny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doksycyklina wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn jeśli wystąpią zawroty głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością wg MedDRA. Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Częstość | Działanie niepożądane |
|--|----------------|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | często | zapalenie pochwy, zakażenia drożdżakami |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | rzadko | niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, neutropenia, eozynofilia |
| | nieznana | wydłużenie czasu protrombinowego (patrz punkt 4.4 i 4.5) |
| Zaburzenia układu immunologicznego | rzadko | reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) |
| | bardzo rzadko | reakcja nadwrażliwości, w tym: wstrząs anafilaktyczny, anafilaksja, reakcja anafilaktoidalna, plamica anafilaktoidalna, niedociśnienie, zapalenie osiedzia, obrzęk naczyńioruchowy, zaostrzenie układowego toczenia rumieniowatego, duszność, choroba posurowicza, obrzęk obwodowy, tachykardia i pokrzywka |
| | nieznana | Reakcja Jarischa-Herxheimera (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia endokrynologiczne | rzadko | brązowo-czarne przebarwienia tarczycy (podczas długotrwałego stosowania, patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | rzadko | jadłowstręt |
| | nieznana | porfiria |
| Zaburzenia układu nerwowego | niezbyt często | ból głowy |
| | bardzo rzadko | wypukłe ciemiączko, podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego (co może się wiązać z bólem głowy, niewyraźnym widzeniem, podwójnym widzeniem, nudnościami, wymiotami, szumami usznymi, zawrotami głowy, bólem pozagałkowym i fotopsją (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | rzadko | szumy uszne |
| Zaburzenia serca | rzadko | zapalenie osierdzia |
| | nieznana | tachykardia |
| Zaburzenia naczyniowe | rzadko | uderzenia krwi/wypieki |
| Zaburzenia żołądka i jelit | często | nudności, świąd odbytu, czarny język, zapalenie jamy ustnej, |

| | | |
|---|----------------|---|
| | | stan zapalny okolicy moczowopłciowej |
| | niezbyt często | wymioty, biegunka, zapalenie języka |
| | rzadko | ból brzucha, trudności w połykaniu, niestrawność, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy (w tym gronkowcowe zapalenie jelita), zapalenie trzustki, zahamowanie wzrostu bakterii wytwarzających witaminę B (patrz punkt 4.4) |
| | bardzo rzadko | rzekomobłoniaste zapalenie jelita (z nadmiernym wzrostem <i>Clostridium difficile</i> , patrz punkt 4.4) |
| | nieznana | zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku (patrz punkt 4.4), przebarwienie zębów* (patrz też punkt 4.4) |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | rzadko | zaburzenia czynności wątroby, hepatotoksyczność z przemijającym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, żółtaczka, niewydolność wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | niezbyt często | wysypka plamkowo-grudkowa i rumieniowa, nadwrażliwość na światło (patrz punkt 4.4) |
| | rzadko | Pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella], pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry |
| | nieznana | fotonycholiza (oddzielenie się paznokcia od łożyska, co czasem prowadzi do całkowitego oderwania paznokcia po ekspozycji na słońce) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | często | zaburzenia rozwoju kości |
| | rzadko | bóle stawów, bóle mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | rzadko | zwiększenie stężenia mocznika we krwi |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | często | podrażnienie skóry, zaburzenia rozwoju zębów ,(patrz punkt 4.4) |
| | nieznana | hipoplazja szkliwa ,(patrz punkt 4.4), |

* Donoszono o przemijających, powierzchniowych przebarwieniach zębów stałych po zastosowaniu doksycykliny, jednak częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Uszkodzenie wątroby z następującymi objawami: wymioty, napady gorączki, żółtaczka, krwinki, smoliste stolce, azotemia, zwiększona aktywność aminotransferaz, wydłużenie czasu protrombinowego.

Postępowanie po przedawkowaniu

Przedawkowanie może powodować podrażnienie i owrzodzenie przełyku, któremu towarzyszą bóle zamostkowe, trudności w przełykaniu i zapalenie przełyku. Jest to spowodowane przyklejeniem się tabletki do przełyku. Można temu zapobiec popijając tabletkę około 200 ml wody; dzieci około 125 ml. Nie zaleca się wywoływania wymiotów w celu zapobiegania podrażnieniu przełyku.

Podanie węgla aktywnego i środków przeczyszczających może być wystarczające, aby zmniejszyć wchłanianie. Hemodializa nie wpływa na wydalanie doksycykliny.

Przedawkowanie leczy się objawowo, monitorując jednocześnie równowagę wodno-elektrolitową.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: tetracykliny, doksycyklina

kod ATC: J01AA02

Mechanizm działania

Doksycyklina hamuje syntezę białek poprzez wiązanie się z podjednostką 30S rybosomów.

Doksycyklina ma działanie bakteriostatyczne na szeroki zakres bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, w tym drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych.

Mechanizm oporności

Oporność jest przekazywana przez plazmidy lub transpozony. Głównym mechanizmem jest zwiększenie wypływu doksycykliny z komórki bakterii.

U gatunków z natury wrażliwych odsetek szczepów opornych może różnić się w zależności od regionu.

Niektóre szczepy *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* i *Enterococcus faecalis* są odporne na tetracykliny. Z tego względu tetracyklin nie należy stosować w zakażeniach paciorkowcowych bez uprzedniego potwierdzenia wrażliwości. W leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych wywołanych przez paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A (w tym profilaktyka ciężkiego zakażenia stawów), należy stosować inne produkty lecznicze.

Oporność krzyżowa

W grupie tetracyklin często występuje oporność krzyżowa.

Badania wrażliwości

Przy użyciu standardowych metod określających minimalne stężenia hamujące (MIC), komitet EUCAST (ang. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ustalił następujące progi dla doksyicyliny:

Staphylococcus spp.: S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

Streptococcus z grup A, B, C, G: S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

Streptococcus pneumoniae: S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

Haemophilus influenzae: S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

Moraxella catarrhalis: S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

Rozpowszechnienie nabytej oporności może się różnić w zależności od regionu geograficznego oraz zależeć od czasu dla wybranych szczepów. Należy wziąć pod uwagę lokalne dane dotyczące oporności zwłaszcza w leczeniu ciężkich zakażeń.

Należy zasięgnąć opinii eksperta, jeżeli lokalne rozpowszechnienie oporności powoduje, iż zastosowanie doksyicyliny w niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwe.

| |
|--|
| Mikroorganizmy zazwyczaj wrażliwe |
| Bakterie tlenowe gram-dodatnie: |
| - <i>Bacillus cereus</i> |
| - <i>Bacillus anthracis</i> |
| - <i>Staphylococcus aureus</i> |
| |
| Bakterie tlenowe gram-ujemne: |
| - <i>Brucella</i> spp. |
| - <i>Haemophilus influenzae</i> |
| - <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| - <i>Vibrio cholerae</i> |
| - <i>Yersinia pestis</i> |
| |
| Inne: |
| - <i>Borrelia burgdorferi</i> |
| - <i>Bartonella</i> spp. |
| - <i>Burkholderia pseudomallei</i> |
| - <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| - <i>Chlamydophila pneumoniae</i> |
| - <i>Chlamydophila psittaci</i> |
| - <i>Coxiella burnetti</i> |
| - <i>Francisella tularensis</i> |
| - <i>Leptospira</i> spp. |
| - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| - <i>Rickettsia</i> spp. |
| - <i>Treponema pallidum</i> |
| - <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| |
| Mikroorganizmy, których nabyta oporność może stanowić problem |
| Bakterie tlenowe gram-dodatnie: |
| - <i>Enterococcus</i> spp. |
| - <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| |
| Bakterie tlenowe gram-ujemne: |

| |
|--------------------------------------|
| - <i>Escherichia coli</i> |
| - <i>Klebsiella</i> spp. |
| - <i>Pasteurella multocida</i> |
| |
| Bakterie beztlenowe: |
| <i>Propionibacterium acnes</i> |
| |
| Bakterie z zasady odporne |
| |
| Bakterie tlenowe gram-ujemne: |
| - <i>Acinetobacter</i> spp. |
| - <i>Proteus mirabilis</i> |
| - <i>Proteus vulgaris</i> |
| - <i>Pseudomonas</i> spp. |
| - <i>Serratia</i> spp. |

Inne informacje:

Badania na zwierzętach, podczas których eksponowano rezusy na wąglika oddechowego (wywołanego przez *Bacillus anthracis*) wykazały, że eksperyment przeżyło 9 z 10 zwierząt którym od pierwszego dnia narażenia podawano doksycyklinę dwa razy na dobę przez 30 dni. Spośród rebusów którym w pierwszym dniu podano doksycyklinę i ludzką szczepionkę przeciw wąglikowi wszystkie 9 zwierząt przeżyło eksperyment. Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących skuteczności doksycykliny w leczeniu wąglika u ludzi. Lekarz prowadzący powinien sprawdzić aktualne lokalne i (lub) międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wąglika.

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących skuteczności doksycykliny w leczeniu dżumy (wywołanej przez *Yersinia pestis*) i tularemii (wywołanej przez *Francisella tularensis*) u ludzi. Lekarz prowadzący powinien sprawdzić aktualne lokalne i (lub) międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia dżumy i tularemii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Doksycyklina po podaniu doustnym wchłania się prawie całkowicie. Pokarm i mleko nie mają znaczącego wpływu na jej wchłanianie.

Po podaniu dawki początkowej 200 mg w pierwszej dobie i kolejnych dawek 100 mg na dobę, stężenie doksycykliny w surowicy wynosi od 1,5 mg/l do 3 mg/l. Średnie maksymalne stężenie w surowicy w zakresie od 2,6 mg/l do 3 mg/l obserwowano po 2 godzinach. Po 24 godzinach stężenie to zmniejsza się do około 1,5 mg/l.

Dystrybucja

Doksycyklina wiąże się z białkami osocza w ok. 90%. Objętość dystrybucji wynosi 1,6 l/kg. Doksycyklina dobrze przenika do tkanek i płynów ustrojowych, z wyjątkiem płynu mózgowo-rdzeniowego. Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym zwiększa się w stanach zapalnych opon mózgowych.

Doksycyklina kumuluje się w kościach szczęki i zębach (również u płodu).

Doksycyklina przenika przez łożysko i do mleka ludzkiego.

Stężenia doksycykliny we krwi płodu i wodach płodowych wynoszą ok. 0,3 stężenia osiąganego we krwi matki. Stężenie w ludzkim mleku stanowi 30-40% stężenia w osoczu.

Metabolizm

Główne szlaki metabolizmu doksycykliny nie zostały zidentyfikowane, jednak induktory enzymów skracają okres półtrwania doksycykliny.

Eliminacja

Okres półtrwania doksyicykliny w surowicy wynosi około 20 godzin. Ponad 40% wchłoniętej dawki doksyicykliny wydala się przez nerki w drodze filtracji kłębuszkowej, w postaci niezmienionej. Doksyicyklina wydala się również z kałem jako nieaktywny kompleks z treścią kałową.

Niewielka ilość doksyicykliny wydala się z żółcią. W przypadku prawidłowej czynności wątroby stężenie doksyicykliny w żółci jest 5-10-krotnie większe niż w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Brak szczegółowych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek około 40% doksyicykliny wydala się w ciągu 72 godzin. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) wydalanie może być zmniejszone do 1-5% w ciągu 72 godzin. Badania wykazały, że okres półtrwania doksyicykliny w osoczu pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie różni się znacząco w porównaniu do pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdyż zmniejszenie wydalanie nerkowego jest kompensowane przez wydalanie z kałem.

Hemodializa nie ma wpływu na okres półtrwania doksyicykliny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt po wielokrotnym podaniu zaobserwowano następujące działania niepożądane: hiperpigmentacja tarczycy i zwyrodnienia kanalików nerkowych. Działania te obserwowano po narażeniu na poziomie terapeutycznej ekspozycji u człowieka. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest jeszcze znane. Doksyicyklina nie wykazuje działania mutagennego i nie ma przekonujących dowodów na jej potencjalne działanie klastogenne. Badania rakotwórczości u szczurów wykazały występowanie łagodnych guzów tkanki piersi (gruczolakowłókniak), macicy (polip) i tarczycy (gruczolak komórek C) u samic.

U szczurów doksyicyklina w dawce 50 mg/kg m.c./dobę powodowała zmniejszenie liniowej prędkości plemników, jednak nie miało to wpływu na płodność samic i samców ani na morfologię nasienia. Dawka większa niż 50 mg/kg m.c./dobę miała niekorzystny wpływ na płodność i zdolność szczurów do reprodukcji. W badaniach toksyczności okołoporodowej i poporodowej u szczurów nie wykazano znaczących zmian po zastosowaniu dawek terapeutycznych. Doksyicyklina przenika przez łożysko i dane literaturowe wskazują, że tetracykliny mogą mieć szkodliwe działanie (przebarwienie zębów i opóźnienie rozwoju płodu) na rozwijający się płód.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Sacharyna (E954)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Hypromeloza (E464)
Krzemionka koloidalna (E551)
Magnezu stearynian (E572)
Laktoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium lub blistry z folii Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.
10 szt. (1 blister po 10 szt.).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma Sp. z o.o.
ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7527

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lutego 1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2013 r.

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.01.2019