

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doxycyclin AL 100

tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tableta obsahuje doxycyclinum monohydricum 104,1 mg (což odpovídá doxycyclinum 100 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Popis přípravku: světle žlutozelené až světle šedohnědé kulaté, bikonvexní tablety s možnými tmavšími skvrnami, na jedné straně vyryto A6, průměr 10,1 mm, výška 3,9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Doxycylin se užívá při léčbě infekcí vyvolaných patogenními mikroorganismy citlivými na doxycylin, a to zvláště v těchto případech:

Infekce dýchacích cest a otorinolaryngologické infekce:

- akutní fáze chronické bronchitidy
- sinusitida
- otitis media
- pneumonie vyvolané mykoplazmaty, riketsiemi nebo chlamydiemi

Infekce urogenitálního ústrojí:

- uretritida způsobená chlamydiemi a *Ureaplasma urealyticum*
- akutní prostatitida
- nekomplikovaná gonorea (zvláště se současnou chlamydiovou infekcí)
- infekce ženského pohlavního ústrojí
- syfilis (u pacientů se známou alergií na penicilin)
- močové infekce (v případě, že byla u původce(ů) prokázána citlivost na doxycylin)

Infekce gastrointestinálního ústrojí:

- cholera
- infekce vyvolané yersiniemi nebo kamylobaktery
- infekce vyvolané shigelami s prokázanou citlivostí na doxycylin

Infekce žlučníku a žlučových cest u ambulantních pacientů.

Některá onemocnění kůže, například těžké infikované formy akné a rosacey.

Chlamydiová konjunktivitida a trachom.

Infekce vyvolané boreliemi (*Erythema chronicum migrans* a *Lymeská nemoc*).

Vzácně se vyskytující infekce jako brucelóza, ornitóza, bartonelóza, listerióza, riketsióza, melioidóza, mor, granuloma inguinale.

Další indikace: malabsorbční syndrom (tropická sprue a Whippleho choroba).

Při léčbě přípravkem Doxycyclin AL je nezbytné dodržovat obecně platné zásady racionální antibiotické farmakoterapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Není-li určeno jinak, platí následující dávkování. Dospívající vážící více než 50 kg a dospělí vážící méně než 70 kg užívají první den dvě tablety Doxycyclinu AL 100 a další dny 1 tabletu Doxycyclinu AL 100, což odpovídá 100 mg doxycylinu.

U těžších onemocnění nebo u pacientů s tělesnou hmotností nad 70 kg je dávkování 200 mg doxycyklinu denně.

Vzhledem k vyššímu obsahu léčivé látky není tento přípravek vhodný pro léčbu dětí vážících méně než 50 kg (od 8 let se podávají 4 mg léčivé látky na kg tělesné hmotnosti první den a v následujících dnech po 2 mg/kg tělesné hmotnosti denně).

Zvláštní dávkování:

Akutní gonoroická uretritida u mužů:

Denně 200 mg doxycyklinu, což odpovídá 2 tabletám Doxycyclinu AL 100 po dobu 7 dnů.

Akutní gonokoková epididymitida:

Denně 200 mg doxycyklinu, což odpovídá 2 tabletám Doxycyclinu AL 100 po dobu 10 dnů.

Akutní gonokoková infekce u žen:

Denně 200 mg doxycyklinu, což odpovídá 2 tabletám Doxycyclinu AL 100 po dobu minimálně 7 dní. Eradikace gonokokové infekce by měla být ověřena kultivačně 3-4 dny po skončení léčby.

Syfilis (primární a sekundární forma) u pacientů se známou alergií na penicilin:

Denně 300 mg doxycyklinu, což odpovídá 3 tabletám Doxycyclinu AL 100 (může být podáno v jedné dávce) po dobu 15 dnů.

Kožní onemocnění zahrnující těžké infikované formy akné nebo rosacei:

Denně 100 mg doxycyklinu po dobu 7-21 dnů. Může následovat udržovací léčba s 50 mg doxycyklinu denně po dobu dalších 2-3 týdnů (pro tyto účely jsou dostupné tablety o vhodné síle). Léčba nízkými dávkami doxycyklinu (50 mg denně) může v závislosti na klinické odpovědi trvat až 12 týdnů.

Lymfská borelióza (první stadium):

Denně 200 mg doxycyklinu po dobu 2-3 týdnů (nejméně však 2 týdny).

U pacientů s poruchou funkce ledvin obvykle není nutné snížení dávek doxycyklinu.

Způsob a délka podávání

Doxycyclin AL by měl být užíván pravidelně ráno při snídani nebo vždy při stejném jídle s dostatečným množstvím vody (nikoli mléka). Užíváním přípravku během jídla se může snížit výskyt gastrointestinálních potíží. Tablety lze před podáním rozpustit ve sklenici vody. V závislosti na klinickém průběhu trvá léčba běžných bakteriálních infekcí 5-21 dnů.

4.3 Kontraindikace

Doxycyclin AL je kontraindikován u dětí do 8 let a také u mladistvých a dospělých vážících méně než 50 kg.

Doxycyclin se nesmí podávat pacientům se známou přecitlivělostí na tetracykliny nebo pacientům s vážnými poruchami jater. Doxycyclin by neměl být užíván dětmi do věku 8 let, neboť jeho podávání před ukončením vývoje chrupu může v důsledku ukládání komplexu ortofosfátu vápníku způsobit trvalou diskoloraci zubů a poškození zubní skloviny.

Během těhotenství existuje při užívání tetracyklinů zvýšené nebezpečí poškození funkce jater. Během těhotenství a v období kojení nesmí být doxycyclin podáván, pokud to není nezbytně nutné.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu časté rezistence streptokoků, stafylokoků a pneumokoků by neměly být doxycyklinem léčeny infekce způsobené těmito mikroorganismy.

Pacienti musí být informováni, že u těžkého, perzistujícího průjmu, který se vyskytl během nebo po léčbě doxycyklinem, musí okamžitě navštívit svého lékaře, neboť tyto potíže mohou být důsledkem pseudomembranózní enterokolitidy, která se musí bez odkladu léčit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky doxycyklinu mohou být ovlivněny některými jinými léčivými látkami:

Vstřebávání doxycyklinu ze střevního traktu mohou snižovat polyvalentní kationty, např. ionty hliníku, vápníku (včetně mléka a mléčných výrobků) a hořčíku (obsažen v antacidech), stejně jako přípravky obsahující železo, aktivní uhlí a cholestyramin. Interval mezi podáním těchto přípravků a doxycyklinu by měl tudíž být dvě až tři hodiny.

Antibiotikum rifampicin, barbituráty a jiná antikonvulziva/antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, primidon) stejně jako chronický alkoholismus mohou v důsledku indukce jaterních enzymů zvyšovat metabolismus doxycyklinu, takže jeho obvyklé dávky nedostačují k dosažení terapeuticky účinných hladin.

Doxycyklin může ovlivňovat účinky některých jiných léčivých látek:

Doxycyklin může zvyšovat účinek orálních antidiabetik (derivátů sulfonylmočoviny) a dikumarolových antikoagulancií. U pacientů současně užívajících tyto přípravky a doxycyklin by měla proto být pravidelně kontrolována srážlivost krve a glykémie a dávky léků aktuálně upravovány.

Při současném podávání doxycyklinu a cyklosporinu A se může zvyšovat toxický účinek cyklosporinu A.

Další interakce: kombinované užití anestetika methoxyfluranu, které může poškozovat ledviny a doxycyklinu může vést k selhání ledvin.

Doxycyklin by neměl být užíván krátce před, během a po léčbě akné isotretinoinem, neboť obě látky mohou ve vzácných případech vyvolávat reverzibilní zvýšení intrakraniálního tlaku (pseudotumor cerebri).

Současné podávání doxycyklinu a beta-laktamových antibiotik se nedoporučuje, neboť se snižuje antibakteriální účinek.

Současné užívání teofylinu a tetracyklinů zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků.

Doxycyklin – interakce s léčivými látkami

Léčivá látka	účinek	příčina
ionty hliníku, vápníku (včetně mléka a mléčných výrobků) a hořčíku (obsažen v antacidech) železo aktivní uhlí a cholestyramin	snížení účinku doxycyklinu	snížené vstřebávání z důvodů tvorby komplexů
rifampicin barbituráty karbamazepin fenytoin chronický alkoholismus	snížení účinku doxycyklinu	rychlejší biotransformace v důsledku indukce jaterních enzymů
dikumarolových antikoagulancií derivátů sulfonylmočoviny	zvýšení antikoagulačního účinku nebo účinku snížení hladiny glukózy v krvi	
cyklosporinu A	zvýšení toxického účinku cyklosporinu A	
methoxyfluran	může vést k selhání ledvin	
isotretinoin	riziko zvýšení intrakraniálního tlaku (pseudotumor cerebri)	

peniciliny, cefalosporiny (a další betalaktámová antibiotika)	snížení účinku penicilinu a cefalosporinu	
theofylin	zvýšená frekvence gastrointestinálních nežádoucích účinků	
perorální kontraceptiva	snížený účinek orálních kontraceptiv	
testy na stanovení glukózy a bílkoviny v moči a s testy průkazu urobilinogenu a močových katecholaminů	interference s kvalitativním a kvantitativním stanovením	

Upozornění:

Nelze vyloučit, že při současném užívání doxycyklinu a hormonálních antikoncepčních tablet může být snížena spolehlivost antikoncepce. Doporučuje se tudíž zároveň použít i nehormonální antikoncepci.

Ovlivnění laboratorních testů:

Podávání doxycyklinu může interferovat s testy na stanovení glukózy a bílkoviny v moči a s testy průkazu urobilinogenu a močových katecholaminů.

4.6 Těhotenství a kojení

U těhotných žen je zvýšené riziko poškození jater během užívání tetracyklinů.

Doxycylin prochází placentou a je vylučován do mateřského mléka. Koncentrace v mateřském mléce je přibližně 30 až 40 % v porovnání s koncentrací v krvi matky.

Těhotné ženy, kojící matky, kojenci a děti do 8 let nesmí být léčeni doxycyklinem, pokud to není nezbytně nutné, protože ukládání doxycyklinu může způsobit zbarvení zubů, defekty skloviny a zpomalení růstu kostí u plodů od 4. měsíce a rovněž u kojenců a dětí do osmi let

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při léčbě doxycyklinem byla v ojedinělých případech pozorována přechodná krátkozrakost, která může omezovat schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Léčba doxycyklinem může vyvolat následující nežádoucí účinky.

Hodnocení četnosti nežádoucích účinků je následující:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Srdeční poruchy

Vzácné: Tachykardie

Gastrointestinální poruchy:

Časté: Pálení žáhy, vomitus, flatulence, epigastrické potíže, steatorea a mírná diarea. Podávání doxycyklinu během jídla nebo po jídle může do určité míry tyto účinky omezovat, přičemž se pouze nevýznamně snižuje absorpce léku.

Méně časté: stomatitida, zánět sliznice hltanu, chrapot, problémy s polykáním a ojediněle černě povleklý jazyk.

Velmi vzácné: V jednotlivých případech se při léčbě doxycyklinem vyvine pablánová enterokolitida. (viz. bod 4.8 opatření v případě nouze, symptomy, antidota).

Poruchy nervového systému:

Vzácné: byly popsány případy benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri), která je reverzibilní a vyznačuje se zvýšeným intrakraniálním tlakem provázeným bolestmi hlavy, nauzeou, zvracením, příp. papiledémem.

Porucha nebo ztráta čichu a chuti. Toto je reverzibilní jen v některých případech. Reverzibilita je pouze částečná.

Parestézie

Velmi vzácné: Záchvaty po užití doxycyklinu. Byl hlášen jeden případ epileptického záchvatu po orálním podání doxycyklinu a několik případů po intravenózním podání.

Poruchy oka

Není známo: přechodná krátkozrakost (myopie)

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: Abnormálně zvýšená citlivost kůže na slunce může vést k fototoxickým reakcím na exponovaných částech kůže, projevujícím se erytémem, opuchnutím a tvorbou puchýřků a velmi vzácně také uvolněním a diskolorací nehtů. Pacienti by se tedy během léčby doxycyklinem měli vyvarovat opalování v přírodě či v soláriu.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: Abnormality v koagulaci krve

Vzácné: Trombocytopenie, anemie, leukocytopenie, lymfocytopenie, leukocytosa nebo atypické lymfocyty a toxická granulace granulocytů, lymfadenopatie. Tyto změny obvykle spontánně vymizí po ukončení léčby.

Poruchy jater a žlučových cest:

Předávkování doxycyklinem může způsobit poškození jater a pankreatitidu. Během těhotenství existuje při užívání tetracyklinů zvýšené nebezpečí poškození funkce jater

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: hematurie

Tetracykliny mohou způsobit poškození ledvin nebo mohou zhoršit již stávající poruchy funkce ledvin. V souvislosti s užíváním tetracyklinů byly v ojedinělých případech zaznamenány např. intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin a anurie.

Poruchy imunitního systému:

Méně časté: Alergické reakce při podávání doxycyklinu jsou velmi vzácné. Zahrnují generalizovanou kožní vyrážku, erytém, exantém, pruritus, erythema exudativum multiforme, exfoliativní dermatitidu, urtikárii, angioneurotický edém, astma, vyrážku na genitáliích nebo jiných částech těla stejně jako reakce podobné sérové nemoci spojené s horečkou, bolestí hlavy a artralgií.

Vzácné: Vyskytují se také závažné akutní projevy hypersenzitivity, jako např. edém obličeje, otoky jazyka, edém glotis vedoucí k zúžení dýchacích cest, tachykardie, dyspnoe nebo pokles krevního tlaku až do fáze životu nebezpečného šoku. Pacienti s těmito příznaky musí bez prodlení vyhledat lékařskou pomoc.

Ojedinele se popisuje přechodná souvislost mezi léčbou doxycyklinem a výskytem závažných kožních reakcí včetně životu nebezpečných systémových reakcí (např. exfoliativní dermatitida, Lyellův syndrom).

Mezi tetracyklinovými antibiotiky existuje úplná zkřížená alergie.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Vzácné: Myalgie a artralgie

Infekce a infestace:

Není známo: Podávání doxycyklinu může vést k nadměrnému růstu kandid na kůži a sliznicích (zvláště ústní a střevní sliznice a sliznice genitálního traktu). Následkem jsou záněty sliznic úst a hrdla, glositida, stomatitida, akutní zánět vnějších genitálií a vaginy (vulvovaginitida) a pruritus ani.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Méně časté: Používání doxycyklinu u dětí do 8 let bylo spojeno s nevratným zbarvením zubů, defekty skloviny a vratným zpomalením růstu kostí

Psychiatrické poruchy:

Vzácné: Agitace a stavy anxiety

Zvláštní upozornění:

Při dlouhodobém užívání doxycyklinu (více než 21 dnů) se musí pravidelně sledovat krevní obraz, jaterní a ledvinové funkce.

Opatření:

Pseudomembranózní kolitida:

V tomto případě je nutné zvážit ukončení léčby Doxycyclinem AL v závislosti na indikaci a zahájit okamžitou léčbu (např. speciální antibiotika/chemoterapeutika, jejichž účinek je klinicky ověřen). Podávání léků tlumících peristaltiku je kontraindikováno.

Těžké akutní projevy hypersenzitivity (např. anafylaktický šok)

Při projevech hypersenzitivity je nutné léčbu okamžitě přerušit a zahájit symptomatickou léčbu (např. antihistaminika, kortikosteroidy, sympatomimetika a nebo umělé dýchání).

4.9 Předávkování

Jednorázově podaný doxycyklin v množství několikrát přesahujícím terapeutickou dávku nevyvolává známky ani příznaky akutní toxicity. V literatuře také nejsou popsány případy akutní intoxikace doxycyclinem. Předávkování je však spojeno s nebezpečím poškození jater a ledvin a vzniku pankreatitidy.

Po perorálním předávkování by měl být ještě nevstřebaný doxycyklin vyváznut do neabsorbovatelných chelátů podáním antacid nebo vápenatých a hořečnatých solí, nejlépe snadno rozpustných solí vápníku. Léčba doxycyclinem musí být okamžitě přerušena a případně zahájena symptomatologická léčba.

Hemodialýza nebo peritoneální dialýza nejsou dostatečně účinné, protože doxycyklin nelze účinně dialyzovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, tetracykliny

ATC kód: J01AA02

Při dosažitelné plazmatické a tkáňové koncentraci vykazuje hlavně bakteriostatickou aktivitu. Mechanismus účinku je u extracelulárně i intracelulárně uložených mikroorganismů založen na inhibici proteosyntézy na ribozómech. Nízká toxicita doxycyklinu je důsledkem výrazně vyšší afinity k ribozómům bakterií než k ribozómům savčích tkání. Doxycyklin je aktivní proti mnoha grampozitivním i gramnegativním bakteriím včetně anaerobů a sporulujících bakterií.

Tetracykliny účinkují na intracelulární patogeny (mykoplasma, ricketisie, chlamydie). Tetracykliny mají pouze slabý účinek na mykobakterie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Doxycyklin se po perorálním podání poměrně rychle a dobře vstřebává (více než 90% podané dávky) v horní části tenkého střeva. Účinná plazmatická koncentrace se dosahuje 30 minut po podání, maximum po 1-2 hodinách. Po jednorázové dávce 200 mg maximální plazmatická koncentrace dosahuje 3-5,3 mg/l. Pacienti obvykle užívají 200 mg doxycyklinu první den léčby a po 100 mg (ve 24 hodinových intervalech) každý následující den. Tím se rychle zajišťuje rovnovážná plazmatická koncentrace. Rovnovážné plazmatické koncentrace dosažené při tomto způsobu dávkování odpovídají maximální koncentraci dosažené po podání jediné dávky o síle 200 mg.

Podobně vysokých koncentrací se dosahuje po jediném intravenózním podání 200 mg doxycyklinu. Plazmatický poločas doxycyklinu je u zdravých jedinců přibližně 16 ± 6 hodin. Poněkud zvýšen může být u pacientů s poruchami funkce ledvin a výrazně pak u pacientů s onemocněním jater. Vazba doxycyklinu na plazmatické proteiny je 80-90%. Doxycyklin se rychle distribuuje do celého organismu, ale průnik přes zanícené mozkové blány je nízký. Celkově vysokých tkáňových koncentrací dosahuje doxycyklin ve žlučníku, v játrech, v ledvinách, plicích, kostech a pohlavních orgánech. Distribuční objem doxycyklinu je 0,75 l/kg. U člověka je doxycyklin metabolizován pouze z malé části ($\leq 10\%$ dávky) a je vylučován především v mikrobiologicky aktivní formě ve střevech (transintestinální sekrecí a ve žluči), z menší částí ledvinami. Za 24 hodin se eliminuje přibližně 41% doxycyklinu (rozpětí 22-60%). Farmakokinetické vlastnosti doxycyklinu způsobují, že jeho poločas v plazmě se nezvyšuje u pacientů s těžkým poškozením ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

- akutní toxicita: toxikologické studie na zvířatech neprokázaly žádnou citlivost
- chronická toxicita: ve studiích na různých zvířecích druzích (opice, potkan, pes, křeček) trvajících do jednoho roku nebyly pozorovány žádné významné změny. Pouze u skupin, kterým byly podávány vysoké dávky, se projevil gastrointestinální potíže
- mutagenní a kancerogenní účinek: kancerogenní účinek na zvířatech dosud nebyl v delším časovém horizontu (viz chronická toxicita) testován. Dostupné údaje zatím svědčí o nemutagenní povaze látky, ale nejsou dostatečné pro konečné rozhodnutí této otázky
- reprodukční toxicita: teratologické studie prováděné na řadě zvířat (opice, potkan, myš, králík) neprokázaly výskyt kongenitálních malformací. U plodů starších než čtyři měsíce může ukládání doxycyklinu způsobovat diskoloraci zubů, poškození zubní skloviny a zpoždění v růstu kostí.
- Fototoxicita (viz bod 4.8. Nežádoucí účinky)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu

6.2 Inkompatibility

Doxycyklin může s dvojmocnými a trojmocnými ionty tvořit cheláty, které snižují vstřebávání doxycyklinu z trávicího ústrojí.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C, blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička
10 nebo 20 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním
Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb- Daimler-Strasse 19
D-89150 Laichingen, Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

15/1243/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. 12. 1997 / 31.12. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

27.1.2012