

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOXYCYCLINUM TZF, kapsułki twarde, 100 mg

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 100 mg doksycykliny (*Doxycyclinum*) w postaci hyklanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza (100 mg w 1 kapsułce).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Nieprzezroczyste kapsułki barwy ciemnozielonej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych - zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.
- Zakażenia dróg moczowych – odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie cewki moczowej, wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*.
- Choroby przenoszone drogą płciową, wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, kiła (*Treponema pallidum*), wrzód miękkiej (*Haemophilus ducreyi*), ziarniniak pachwinowy (*Calymmatobacterium granulomatis*), rzeżączka (*Neisseria gonorrhoeae*).
- Zakażenia tkanek miękkich, wywołane przez wrażliwe szczepy *Clostridium spp.*, *Propionibacterium acnes*.
- Zakażenia przewodu pokarmowego, wywołane przez enteropatogenne szczepy *Escherichia coli* (biegunka podróżnych), *Entamoeba histolytica*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium spp.*
- Zakażenia okulistyczne – w wyniku zakażeń wywołanych przez szczepy gronkowców i dwoinki rzeżączki, *Haemophilus influenzae*, przewlekłe zapalenie spojówek wywołane przez *Chlamydia trachomatis* (jaglica); może być leczone samą doksycykliną lub w połączeniu z lekami działającymi miejscowo.
- Borelioza z Lyme.
- Inne zakażenia – papuzica (*Chlamydia psittaci*), bruceloza (*Brucella spp.*) - w skojarzeniu ze streptomycyną, dżuma (*Yersinia pestis*), tularemia (*Francisella tularensis*).
- Zapobieganie malarii.

Podjmując decyzję o leczeniu doksycykliną należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka zależy od rozpoznania klinicznego i mikrobiologicznego oraz ogólnego stanu pacjenta.

Jeśli stosowanie doksycykliny w postaci kapsułek jest niemożliwe, antybiotyk można podawać w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej lub parenteralnie.

### Dawkowanie

*Dorośli o masie ciała do 70 kg i dzieci w wieku 12 do 18 lat*

W pierwszej dobie podaje się 200 mg doksycykliny w dawce pojedynczej lub w 2 dawkach podzielonych – 100 mg co 12 godzin, a następnie stosuje się dawkę podtrzymującą – 100 mg na dobę.

W ciężkich zakażeniach podaje się przez cały okres leczenia 200 mg na dobę.

*Dorośli o masie ciała powyżej 70 kg*

Zwykle podaje się 200 mg doksycykliny na dobę przez cały okres leczenia.

*Zalecane dawkowanie w niektórych jednostkach chorobowych*

- Niepowikłana rzeżączka: 100 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez co najmniej 7 dni. Wyniki leczenia zakażeń rzeżączkowych należy potwierdzić wykonując kontrolny posiew 3 do 4 dni po zakończeniu leczenia.
- Choroby przenoszone drogą płciową, wywołane przez *Chlamydia trachomatis* lub *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 7 do 10 dni.
- Kiła pierwotna i drugorzędowa (u pacjentów uczulonych na penicylinę): 200 mg do 300 mg na dobę w dawkach podzielonych, przez 2 tygodnie.
- Borelioza z Lyme: 100 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 14-28 dni, we wczesnym stadium choroby od 14 do 21 dni.

*Dawkowanie w zapobieganiu malarii*

Stosuje się 100 mg na dobę. Profilaktykę należy rozpocząć 1 do 2 dni przed planowaną podróżą w rejony zagrożone malarią. Doksycyklinę należy podawać przez cały okres pobytu w zagrożonym rejonie oraz jeszcze przez 4 tygodnie po zakończeniu pobytu w zagrożonych malarią rejonach.

*Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Zmiana dawkowania nie jest konieczna. Należy jednak pamiętać, że pacjenci ci są bardziej wrażliwi na działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, dlatego powinni skrupulatnie przestrzegać zaleceń opisanych poniżej w podpunkcie „Sposób podawania”.

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

Doksycyklina w leczeniu ciężkich zakażeń u dzieci w wieku od 8 do 12 lat może być podawana tylko w sytuacjach, kiedy inne leki nie są dostępne, a leki dostępne najprawdopodobniej nie będą skuteczne lub są przeciwwskazane.

W takich przypadkach dawkowanie doksycykliny w leczeniu ciężkich zakażeń jest następujące:

Dzieci o masie ciała 45 kg lub mniej - dawka początkowa: 4,4 mg/kg mc. (w pojedynczej lub 2 dawkach podzielonych), a następnie dawka podtrzymująca: 2,2 mg/kg mc. (w pojedynczej lub 2 dawkach podzielonych). W leczeniu cięższych zakażeń należy podawać do 4,4 mg/kg mc. przez cały okres leczenia. Dzieci o masie ciała powyżej 45 kg - należy stosować dawkę jak u dorosłych.

*Dzieci do 8 lat*

Doksycykliny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na ryzyko przebarwienia zębów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

*Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby*

U pacjentów z niewydolnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

U pacjentów z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność. U pacjentów tych, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia, stosowania dużych dawek lub przyjmujących równolegle inne leki działające hepatotoksycznie, zaleca się regularne badanie czynności wątroby.

#### Czas leczenia

W większości zakażeń doksycyklinę należy podawać jeszcze przez 24 do 48 godzin po ustąpieniu objawów. W leczeniu zakażeń wywołanych przez beta-hemolizujące paciorkowce grupy A lek należy podawać przez co najmniej 10 dni.

#### Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody.

W celu zapobieżenia ewentualnym podrażnieniom gardła lub jelit pacjent powinien przyjmować kapsułki siedząc lub stojąc, co najmniej 30 minut przed snem (istotne jest, by bezpośrednio po przyjęciu kapsułki pacjent nie pozostawał w pozycji leżącej).

Pacjentom, u których występują uporczywe działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, można zalecić przyjmowanie leku podczas posiłku. Jednoczesne przyjmowanie doksycykliny z posiłkiem zmniejsza występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i nie wpływa w zasadniczym stopniu na jej wchłanianie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na doksycyklinę lub inne tetracykliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Nie należy podawać kobietom w ciąży ani karmiącym piersią (patrz punkt 4.4 - informacja dotycząca stosowania doksycykliny podczas rozwoju zębów i punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Populacja pediatryczna

Stosowanie leków z grupy tetracyklin podczas rozwoju zębów (druga połowa ciąży, okres niemowlęcy i dzieciństwo do 8 lat) może powodować trwałe przebarwienie zębów (żółto-szaro-brązowe). To niepożądane działanie obserwowano częściej podczas długotrwałego stosowania leków, ale również występowało po powtarzających się krótkotrwałych kuracjach. Odnotowano także niedorozwój szkliwa. Doksycyklinę u dzieci w wieku poniżej 8 lat można stosować tylko wtedy, gdy nie ma odpowiednich alternatywnych terapii, a potencjalne korzyści jej zastosowania w ciężkich lub zagrażających życiu stanach (np. gorączka plamista Gór Skalistych) przewyższają ryzyko ewentualnego trwałego przebarwienia zębów.

Mimo iż ryzyko trwałego przebarwienia zębów jest rzadko spotykane u dzieci w wieku od 8 do 12 lat, to stosowanie doksycykliny powinno dotyczyć sytuacji, kiedy inne leki nie są dostępne, a leki dostępne najprawdopodobniej nie będą skuteczne lub są przeciwwskazane.

Doksycyklinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub otrzymujących inne leki hepatotoksyczne.

Tetracykliny, w tym doksycyklina, mogą wywoływać nadwrażliwość na światło. Podczas kuracji należy unikać nasłoneczniania lub sztucznego promieniowania UV (np. solarium) ze względu na możliwość wystąpienia fotodermatoz. Pacjentów należy ostrzec przed możliwością wystąpienia takich reakcji, a jeśli pojawią się pierwsze objawy rumienia skóry, lek należy natychmiast odstawić.

Podczas stosowania doksycykliny może nastąpić nadmierny rozwój niewrażliwych drobnoustrojów, np. *Candida*. Jeśli wystąpi zakażenie niewrażliwymi drobnoustrojami, doksycyklinę należy odstawić i rozpocząć właściwe leczenie.

Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. cefalosporyny, penicyliny półsyntetyczne, tetracykliny, makrolidy) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania antybiotyku i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min) wydalanie doksycykliny przez nerki może się zmniejszyć do 1-5%/72 godziny, z wartości 40%/72 godziny u osób z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z chorobami wenerycznymi i z podejrzeniem równoczesnego zakażenia kiłą przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie mikroskopowe w ciemnym polu widzenia, a badania serologiczne krwi (WR) należy wykonywać co miesiąc, przez co najmniej 4 miesiące.

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.

Doksycyklina u pacjentów z miastenią, ogólnoustrojowym toczeniem rumieniowatym lub porfirią może nasilać objawy choroby. Ze względu na możliwą słabą blokadę nerwowo-mięśniową, należy zachować ostrożność podczas stosowania tetracyklin u pacjentów z miastenią.

Po podaniu dawek terapeutycznych notowano przypadki wypukłego ciemiączka u niemowląt oraz łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego u dzieci i dorosłych. Objawy te ustępowały po zaprzestaniu leczenia.

U pacjentów przyjmujących antybiotyki z grupy tetracyklin (w tym doksycyklinę) w postaci tabletek lub kapsułek notowano zapalenie i owrzodzenie przetyku. W większości przypadków pacjenci przyjmowali lek bezpośrednio przed położeniem się do łóżka lub popijali lek za małą ilością płynu.

Produkt leczniczy zawiera 100 mg laktozy na kapsułkę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Preparaty zubożniające sok żołądkowy, zawierające wielowartościowe jony glinu, wapnia (również mleko, przetwory mleczne i soki owocowe zawierające wapń), magnezu, a także preparaty zawierające jony żelaza, cynku lub bizmutu zmniejszają wchłanianie doksycykliny. Tego typu leki i pokarmy należy przyjmować w odstępie co najmniej 2 godzin od przyjęcia doksycykliny.

Doksycyklina zmniejsza przeciwbakteryjne działanie penicylin i innych antybiotyków o działaniu bakteriobójczym.

Doksycyklina nasila działanie leków przeciwzkrzepowych (pochodnych kumaryny) oraz pochodnych sulfonilomocznika (doustnych leków przeciwcukrzycowych). Podczas jednoczesnego stosowania tych

leków z doksycykliną należy kontrolować stężenie glukozy w surowicy oraz parametry określające czynność układu krzepnięcia – może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków.

Doksycyklina zwiększa nefrotoksyczność metoksyfluranu, dlatego u pacjentów podczas leczenia doksycykliną nie należy stosować znieczulenia ogólnego z podaniem metoksyfluranu.

Doksycyklina nasila toksyczność cyklosporyny. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie obu tych leków, zaleca się monitorowanie stężenia cyklosporyny w surowicy.

Doksycyklina zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Pacjentki w wieku rozrodczym należy informować o konieczności stosowania dodatkowych, niehormonalnych metod antykoncepcji podczas leczenia doksycykliną.

Leki indukujące enzymy mikrosomalne, jak barbiturany (np. fenobarbital), karbamazepina, difenylohydantoina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, przyspieszają metabolizm doksycykliny, w wyniku czego może skrócić się jej okres półtrwania i zmniejszyć działanie terapeutyczne. U pacjentów przyjmujących powyższe leki należy rozważyć ewentualne zwiększenie dobowej dawki doksycykliny.

Alkohol również skraca okres półtrwania doksycykliny.

Jednoczesne podawanie doksycykliny i teofiliny może zwiększać częstotliwość występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

Stosowanie doksycykliny może zakłócać wyniki testów wykrywających katecholaminy w moczu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Doksycykliny nie należy stosować w czasie ciąży. Badania na zwierzętach dowodzą, iż tetracykliny przenikają przez barierę łożyska i odkładają się w tkankach płodu. Stwierdzono również, że doksycyklina, w porównaniu z innymi tetracyklinami, wykazuje mniejsze powinowactwo do tkanek młodych, szybko rosnących, ale nie wyklucza się jej toksycznego wpływu na rozwijający się płód. Ponadto doksycyklina przyjmowana w okresie rozwoju zębów (ostatni trymestr ciąży, okres okołoporodowy, wczesne dzieciństwo) może spowodować przebarwienie i uszkodzenie zębów.

Doksycyklina przenika do mleka ludzkiego. Podczas leczenia doksycykliną należy przerwać karmienie piersią ze względu na możliwość wywoływania u niemowląt trwałych reakcji nadwrażliwości na światło lub zakażeń drożdżakami oraz z działań niepożądanych związanych z rozwojem kości i zębów.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zaburzenia widzenia, mogące wpływać na bezpieczeństwo podczas prowadzenia pojazdów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów otrzymujących tetracykliny, w tym doksycyklinę.

Działania niepożądane zostały zestawione według częstości ich występowania, zaczynając od najczęściej występujących, zgodnie z następującą konwencją:

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznaną (brak możliwości oceny na podstawie dostępnych danych).

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

częstość nieznana: podczas przedłużonego lub powtórnego leczenia antybiotykiem może dojść do miejscowych zakażeń skóry lub nabłonka niewrażliwymi na lek bakteriami lub grzybami, objawiających się: swędzeniem odbytu, zapaleniem nabłonka jamy ustnej i języka, zewnętrznych narządów płciowych oraz pochwy. Obserwowano również rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego oraz gronkowcowe zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

rzadko: porfiria

częstość nieznana: niedokrwistość spowodowana rozpadem krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, neutropenia, eozynofilia.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

częstość nieznana: objawy choroby posurowiczej, obrzęk naczynioruchowy, plamica anafilaktyczna, niedociśnienie, duszność, tachykardia, zapalenie osierdzia, wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka, zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego, reakcja Jarischa-Herxheimera (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia endokrynologiczne

częstość nieznana: podczas długotrwałego podawania tetracykliny obserwowano brązowo-czarne przebarwienia tarczycy, bez wpływu na jej działanie.

#### Zaburzenia układu nerwowego

bardzo rzadko: po podaniu dawek terapeutycznych obserwowano uwypuklenie ciemiaczka u niemowląt oraz łagodne nadciśnienie śródczaszkowe u dzieci i dorosłych. Objawami nadciśnienia są między innymi zaburzenia widzenia (mroczki, podwójne widzenie). Obserwowano trwałą utratę wzroku.

częstość nieznana: ból głowy, zawroty głowy, nagłe czerwienienie twarzy.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

częstość nieznana: szумы uszne.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

częstość nieznana: brak łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zapalenie języka, trudności w przełykaniu, zapalenie i owrzodzenie przełyku, zapalenie jelita, zmiany zapalne okolic odbytu. Objawy te najczęściej są lekkie i ustępują po odstawieniu leku. Najczęściej obserwowano je podczas stosowania doksycykliny w postaci chlorowodoru. Tetracykliny mogą powodować przebarwienia zębów.

Odwracalne i powierzchowne przebarwienie zębów stałych zgłaszano po leczeniu doksycykliną, ale częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych (patrz też punkt 4.4).

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

rzadko: zapalenie trzustki

częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby z przemijającym, niewielkim podwyższeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych, zapaleniem wątroby, niewydolnością wątroby przebiegającą z żółtaczką.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

częstość nieznana: wysypka, świąd, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), fotoonycholiza.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

częstość nieznana: bóle stawów, bóle mięśni. Zaburzenia rozwoju zębów, przebarwienia szkliwa.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

częstość nieznana: zwiększenie stężenia mocznika we krwi.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

częstość nieznana: złe samopoczucie.

Jeśli u pacjenta wystąpi którakolwiek z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych – zaburzeń układu immunologicznego lub zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, należy natychmiast odstawić lek.

### **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

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Ostre przedawkowanie tetracyklin zdarza się bardzo rzadko. Objawami przedawkowania doksycykliny są: gorączka, zaczerwienie twarzy, zawroty głowy, niekiedy może dojść do zapaści.

Jeśli pojawią się powyższe objawy, lek należy natychmiast odstawić i przystąpić do działań zmierzających do jak najszybszego usunięcia z organizmu niewchłoniętej jeszcze substancji czynnej bądź zmniejszenia jej wchłaniania z przewodu pokarmowego (sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka – u pacjentów z zachowaną przytomnością). Należy również podać leki zobojętniające sok żołądkowy lub sole wapnia i magnezu. W razie konieczności należy wdrożyć leczenie objawowe i monitorować podstawowe czynności życiowe (tętno, oddech). Hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu leku z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, tetracykliny

Kod ATC: J 01 AA 02

Doksycyklina jest antybiotykiem należącym do grupy tetracyklin. Wykazuje szerokie spektrum działania na bakterie Gram-ujemne, Gram-dodatnie i niektóre pierwotniaki. Bakteriostatyczny mechanizm działania leku polega na zahamowaniu syntezy białka na poziomie rybosomu.

### **Działanie przeciwbakteryjne**

Zakres działania przeciwbakteryjnego doksycykliny *in vitro* obejmuje:

- **bakterie Gram-ujemne**

*Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter granulomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella pestis*, *Pasteurella tularensis*, *Vibrio cholerae*, *Bartonella bacilliformis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*; zmienną wrażliwość wykazują: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella spp.*, *Mima spp.*, *Herellea spp.*, *Bacteroides spp.*

- **bakterie Gram-dodatnie**

*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, alfa-hemolizujące paciorkowce zieleniące.

#### - inne drobnoustroje

*Rickettsia, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Borrelia recurrentis, Treponema pallidum, Treponema pertenu, Clostridium spp., Fusobacterium fusiforme, Actinomyces spp., Bacillus anthracis, Propionibacterium acnes, Entamoeba spp., Balantidium coli, Plasmodium falciparum. Klebsiella species, Enterobacter species, Escherichia coli, Streptococcus faecalis*

Oporność na doksycyklinę obserwuje się wśród wielu różnych szczepów, a zwłaszcza wśród bakterii Gram-dodatnich. Zjawisko to jest niejednorodne i często spotyka się duże różnice w oporności bakterii występujących w różnych regionach świata. Mechanizm oporności doksycykliny związany jest ze zmniejszeniem zdolności przenikania leku do wnętrza komórki bakteryjnej. Oporność ta związana jest z występowaniem w komórce przekazywalnych plazmidów R.

Szczepy *Streptococcus pneumoniae* odporne na doksycyklinę wykazują również oporność na inne tetracykliny oraz często na penicyliny i makrolidy (oporność krzyżowa).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Doksycyklina szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, proporcjonalnie do zastosowanej dawki. Proces ten może być hamowany przez treść pokarmową, zwłaszcza produkty mleczne i leki zawierające jony metali. Po doustnym podaniu 200 mg doksycykliny maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 godzinach i wynosi około 2,6 µg/ml.

### Dystrybucja

Doksycyklina wiąże się z białkami krwi w około 80-90%.

Okres półtrwania doksycykliny wynosi od 18 do 22 godzin i wydłuża się do około 25 godzin u pacjentów z niewydolnością nerek. Dzięki długiemu okresowi półtrwania lek można podawać raz na dobę. Doksycyklina dobrze rozpuszcza się w tłuszczach. Łatwo przenika do tkanek i płynów ustrojowych, osiągając duże stężenia w gruczole krokowym, jajnikach, macicy, pęcherzu moczowym, żółci, wątrobie, mięśniach, zawiązkach zębów i kości, oskrzelach, płucach, węzłach chłonnych, zatokach i migdałkach podniebiennych. Przenika przez barierę łożyska i do mleka ludzkiego.

### Eliminacja

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek około 40% leku wydalane jest z moczem, w postaci niezmienionej, pozostała część leku wydalana jest z organizmu z kałem, głównie w postaci metabolitów.

Doksycyklina nie kumuluje się w organizmie, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania. Okres półtrwania i wartość AUC doksycykliny nie ulegają zmianie. U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększa się stężenie doksycykliny w żółci, a tym samym zostaje zwiększone wydalanie antybiotyku z kałem.

Hemodializa nie zmienia okresu półtrwania leku w surowicy.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długoterminowe badania na zwierzętach dotyczące karcynogennego działania doksycykliny nie zostały przeprowadzone. Jednak działanie rakotwórcze stwierdzono w badaniach wykonanych na szczurach z innymi antybiotykami z grupy tetracyklin – oksytetracykliną (powodowała nowotwory nadnerczy i przysadki mózgowej) i minocykliną (powodowała nowotwory tarczycy). Uzyskano również pozytywne wyniki testów na mutagenność wykonanych na komórkach zwierzęcych w warunkach *in vitro* z innymi antybiotykami z grupy tetracyklin (tertacyklina, oksytetracyklina). Działanie mutagenne doksycykliny nie było badane. Doksycyklina podawana doustnie szczurom w dawce 250 mg/kg mc. na dobę nie miała widocznego wpływu na płodność u samic. Wpływ doksycykliny na płodność u samców szczurów nie był badany.



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas alginowy  
Magnezu stearynian  
Sodu laurylosiarczan  
Skrobia kukurydziana  
Laktoza jednowodna

#### *Skład kapsułki*

Barwnik indygo  
Tytanu dwutlenek  
Tlenek żelaza żółty  
Żelatyna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC zawierające po 5 kapsułek twardych. Dwa blistry (10 kapsułek) wraz z ulotką pakowane są w tekturowe pudełko.

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

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/0723

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 listopada 1986 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 listopada 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**