

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doxybene® 100 mg tablety

Doxybene® 200 mg tablety

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

Doxycyclinum monohydricum 104,1 mg (odpovídá Doxycyclinum 100 mg) nebo Doxycyclinum monohydricum 208,2 mg (odpovídá Doxycyclinum 200 mg) v 1 tabletě.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Popis přípravku

Doxybene® 100 mg - zelenavě žluté, kulaté bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně

Doxybene 200 mg – zelenavě žluté, kulaté bikonvexní tablety s dělicím křížem na jedné straně

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Indikace

Léčba infekcí způsobených mikroorganismy citlivými na doxycyklin, a to zvláště:

-Infekce dýchacího ústrojí a krční, nosní a ušní infekce, jako jsou akutní fáze chronické bronchitidy, sinusitida, otitis media, pneumonie vyvolané mykoplazmaty, rickettsiemi nebo chlamydiemi.

-Infekce urogenitálního traktu, jako jsou uretritidy vyvolané chlamydiemi a Ureaplasma urealyticum, akutní prostatitida, nekomplikovaná gonorea (zvláště při celkové infekci chlamydiemi), infekce ženských pohlavních orgánů, syfylis při alergii na peniciliny, další infekce močových cest (pouze v případě, že byla prokázána citlivost infekčních agens na doxycyklin).

-ambulantní léčba infekcí žlučových cest.

-Konjunktivitida vyvolaná chlamydiemi a trachom.

-Boreliózy, jako erythema migrans a Lymská borelióza (především vyvolaná štípnutím klíštětem).

-Vzácné infekce, jako jsou brucelóza, ornitóza, bartonelóza, listerióza, rickettsiáza, melioidóza, mor, granuloma inguinale.

-Infekce a další onemocnění gastrointestinálního ústrojí, jako jsou cholera, infekce vyvolané yersiniemi a kampylobaktery, infekce vyvolané shigelami s prokázanou citlivostí na doxycyklin, malabsorpční syndromy, jako jsou tropická sprue a Morbus Whipplei.

-Onemocnění kůže, jako jsou infikované těžké formy acne vulgaris a rosacey.

Přípravek je určen pro dospělé, mladistvé a děti od 8 let.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí, mladiství a děti od 8 let o váze vyšší než 50 kg:

200 mg první den léčby v jedné dávce nebo ve dvou rozdělených dávkách v intervalu 12 hodin, další dny činí denní dávka 100 mg 1krát denně. Při vážných infekcích je možno denní dávku zvýšit na 200 mg po celou dobu léčby.

Děti od 8 let vážící méně než 50 kg:

4 mg/kg tělesné váhy v jedné dávce nebo dvou rozdělených dávkách v intervalu 12 hodin první den léčby a dále 2 mg/kg tělesné váhy v jedné dávce během následujících dnů.

Při vážných infekcích je možno denní dávku zvýšit na 4 mg/kg tělesné váhy po celou dobu léčení.

Délka léčby

Normální doba léčby je 5-10 dnů. Infekce beta-hemolytickými streptokoky musí být léčeny nejméně 10 dnů.

Zvláštní dávkování

Gonorea:

Muži: 100 mg každých 12 hodin po dobu 7 dnů nebo iniciační dávka 300 mg a o hodinu později další dávka 300 mg.

Ženy: 100 mg každých 12 hodin do úplného vyléčení infekce, zpravidla 5-7 dnů.

Nekomplikovaná uretritida, endocervikální nebo rektální infekce vyvolaná *Chlamydia trachomatis*, uretritida vyvolaná *Ureaplasma urealyticum*:

100 mg 2krát denně v intervalu 12 hodin po dobu 7 dnů.

Primární a sekundární syfilis:

2krát denně v intervalu 12 hodin 150 mg po dobu nejméně 10 dnů.

Kožní onemocnění i infikované těžké formy *acne vulgaris* a rosacey:

100 mg denně, obvykle po dobu 7-21 dnů. Udržovací léčba 50 mg doxycyklinu denně po dobu dalších 2-3 týdnů je možná. V závislosti na klinickém úspěchu může být při terapii akné podáváno 50 mg doxycyklinu denně po dobu až 12 týdnů, jako dlouhodobá léčba.

Lymfská borelióza (stadium I):

Denně 200 mg po dobu 2-3 týdnů (minimálně 14 dnů).

Pacienti s poruchami funkce ledvin:

U pacientů se sníženou funkcí ledvin není obvykle nutné snížení dávek.

Způsob podání:

Tablety se užívají celé, rozpuštěné nebo rozčtvrcené, ale nerozkousané a zapíjejí se vodou.

Doporučuje se užívat je při jídle.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na doxycyklin, jiné tetracykliny nebo na pomocné látky přípravku, těhotenství a laktace, kombinace vážné insuficience ledvin a jater, vážná porucha funkce jater, podání dětem do 8 let věku.

4.4. Zvláštní upozornění

Prokázané infekce stafylokoků, streptokoků a pneumokoků nemají být léčeny doxycyklinem, protože situace v rezistenci není příznivá.

Značnou, zčásti získanou rezistenci, vykazují enterokoky, *Haemophilus influenzae* a *Enterobacter species*.

Vyskytuje se zkřížená rezistence a přecitlivělost na jiné tetracykliny.

Mohou se vyskytnout superinfekce způsobené necitlivými mikroorganismy, zvláště střevní infekce. V případě závažného průjmu spojeného s horečkou je nutno vážně zvažovat jako diagnózu pseudomembranózní kolitidu; podle diagnózy je potom nutno perorálně podávat vankomycin nebo teikoplanin u pseudomembranózní kolitidy a kloxacilin v případě stafylokokové enteritidy.

Dále je nutno zajistit rehydrataci.

Tetracykliny mohou ovlivňovat srážení krve (prodloužení protrombinového času); proto je potřeba zvláštní opatrnosti při podávání tetracyklinů u pacientů s poruchami srážení krve.

Protianaboličtí účinek tetracyklinů může vést ke zvýšení obsahu močoviny (dusíku) v krvi. Zpravidla to není signifikantní u pacientů s normální renální funkcí. U pacientů s narušenou renální funkcí však může dojít k výraznému vzestupu azotémie.

Tetracykliny mohou být hepatotoxické, zvláště jsou-li podávány ve vyšších dávkách, v případě současné léčby jinými hepatotoxickými léčivy, nebo jestliže již došlo k poruše funkce jater nebo ledvin. V těchto případech musí být podávání tetracyklinů prováděno pod lékařským dohledem.

Při dlouhodobé léčbě se musejí provádět opakované laboratorní testy - je třeba sledovat krevní obraz, funkci jater a ledvin. Zjistí-li se abnormální hodnoty, léčbu je třeba zastavit.

Může dojít k výskytu fotodermatitidy. Pacienty, u kterých lze předpokládat vystavení přímým slunečním paprskům nebo ultrafialovému světlu, je třeba varovat, že léčbu je nutno přerušit při prvních známkách zarudnutí kůže.

Pokud při léčbě kapavky existuje podezření na syfilis, je třeba postupovat podle odpovídajících diagnostických postupů. Zkoušky séroreakce je nutno provádět jednou měsíčně po dobu nejméně 4 měsíců.

Během léčby tetracykliny se vyskytlo zvýšené vylučování kyseliny askorbové a kyseliny listové. To však má zpravidla jen malý klinický význam.

4.5. Interakce

Vstřebávání doxycyklinu z gastrointestinálního traktu může být sníženo dvou- nebo trojmocnými kationty, jako jsou ionty hořčíku a hliníku (v antacidech), ionty vápníku (vyskytují se také v mléce, mléčných výrobcích a ve vápník obsahujících ovocných šťávách) nebo přípravky obsahujícími železo, aktivní uhlí a cholestyramin. Interval mezi užitím doxycyklinu a užitím těchto přípravků nebo požitím uvedených poživatin by měl být 2-3 hodiny.

Vzhledem k tomu, že tetracykliny jsou lépe rozpustné a tedy se i lépe vstřebávají v kyselém prostředí, je vhodné vyhnout se současnému podávání látek zvyšujících pH žaludečního obsahu.

Kombinace potenciálně nefrotoxického celkového anestetika metoxyfluranu s doxycyklinem může vést k selhání funkce ledvin.

Doxycyklin může zesílit účinek derivátů sulfonylmočoviny (perorální antidiabetika). Při jejich kombinovaném podávání je proto třeba kontrolovat parametry glykémie a podle potřeby snížit dávkování antidiabetik.

Doxycyklin může způsobit prodloužení protrombinového času a tím zesílit účinek dikumarolových antikoagulancií. Při jejich kombinovaném podávání je třeba kontrolovat parametry srážlivosti krve a podle potřeby upravit dávkování antikoagulancií.

Induktory jaterních enzymů, jako jsou rifampicin, barbituráty, karbamazepin, fenytoin, primidon, a chronický abusus alkoholu mohou urychlit metabolismus doxycyklinu, takže při normálním dávkování doxycyklinu nelze docílit jeho terapeutické koncentrace.

Současným podáváním doxycyklinu a imunosupresiva cyklosporinu A může být zvýšen toxický účinek cyklosporinu A.

Krátce před, v průběhu a po léčbě akné isotretinoinem se od podávání doxycyklinu upouští, protože obě látky vzácně vyvolávají reverzibilní zvýšení intrakraniálního tlaku (pseudotumor cerebri).

Současné podávání teofylinu a tetracyklinů může zvýšit výskyt nežádoucích účinků v trávicím ústrojí.

Nemělo by dojít k současnému podávání doxycyklinu a beta-laktamových antibiotik (peniciliny a cefalosporiny), protože by mohlo dojít ke snížení antibakteriální účinnosti.

Spolehlivost perorálních hormonálních kontraceptiv je při současném podávání doxycyklinu nejistá. Proto by během léčby doxycyklinem měly být používány další nehormonální kontracepční metody.

Tetracykliny mohou interferovat s testy na stanovení glukózy a bílkoviny v moči a s testy na průkaz urobilinogenu a močových katecholaminů.

4.6. Těhotenství a laktace

Podáním tetracyklinů v průběhu těhotenství existuje zvýšené riziko poškození jater. Doxycyklin prochází placentou a přestupuje do mateřského mléka, kde jeho koncentrace obnáší cca 30-40% koncentrace v plazmě matky. Klinická zkušenost ukázala, že tetracykliny jsou škodlivé pro plod i pro kojence, jelikož zpomalují osteogenezi a negativně ovlivňují vývoj zubů (nevratné zbarvení, hypoplazie skloviny). Vzhledem k uvedeným skutečnostem je užívání doxycyklinu ženami během těhotenství a v období kojení kontraindikováno. Je-li doxycyklin podáván ženám ve fertilním věku, je nutné vyloučit možnost těhotenství.

4.7. Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů

Jestliže dochází k výskytu závratí, nejasného vidění nebo dvojího vidění, nedoporučuje se řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Léčba doxycyklinem může vyvolat následující nežádoucí účinky:

Gastrointestinální trakt

Anorexie, nauzea, zvracení, průjem, glositida, dysfagie, enterokolitida, včetně stafylokokové enteritidy, pseudomembranózní kolitida a záněty sliznic (kandidová superinfekce) v anogenitální oblasti, pruritus ani, zánět sliznice ústní dutiny.

Při výskytu těžkých a přetrvávajících průjmů během terapie doxycyklinem nebo po ní je žádoucí, aby pacient informoval lékaře, protože se může jednat i o život ohrožující pseudomembranózní kolitidu. V těchto případech se musí doxycyklin okamžitě vysadit a zahájit příslušná léčba (např. podávání vankomycinu 4krát 250 mg perorálně).

Kožní a alergické reakce

Makulopapulózní a erytematózní exantém, exfoliativní dermatitis (nízká četnost), kopřivka, angioneurotický edém, anafylaxe, anafylaktoidní purpura, exacerbace lupus erythematoses, fotodermatitida (Viz Zvláštní upozornění).

Játra

Poškození jater, někdy provázené pankreatitidou, při dlouhodobém užívání nebo u pacientů s jaterní nebo renální insuficiencí.

Ledviny

Zvýšení azotémie u pacientů s renální insuficiencí.

Krev

Hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie, eozinofilie, prodloužení protrombinového času.

Nervový systém

U starších dětí a dospělých byla zjištěna benigní intrakraniální hypertenze spojená s meningeálním podrážděním s edémem papily, což se projevuje příznaky jako jsou bolení hlavy, nauzea, hučení v uších, závratě a nejasné nebo dvojité vidění. Tyto příznaky jsou reverzibilní; po přerušení terapie vymizí během několika dnů nebo týdnů.

Vestibulární poruchy, vertigo a poruchy vidění včetně halucinací (zřídka se vyskytující), skotom a dvojité vidění.

Kosti a zuby

Je negativně ovlivněn vývoj kostí a zubů (kosti jsou křehčí, dochází k nevratnému zbarvení zubů).

Štítná žláza

Po dlouhodobém podávání tetracyklinů bylo pozorováno hnědočerné zbarvení štítné žlázy.

4.9. Předávkování

Příznaky intoxikace

Poškození jater, zvracení, záchvaty zimnice, ikterus, hematomy, melena, azotémie, zvýšené hodnoty transamináz, prodloužení protrombinového času.

Léčba intoxikace

Po požití vypít větší množství vody a vyvolat zvracení. Při velkých množstvích je užitečné provést výplach žaludku. Potom je nutno podávat aktivní uhlí a osmoticky aktivní laxativum (Glauberova sůl).

Není pravděpodobné, že by mohla být účinná peritoneální dialýza a/nebo hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Tetracyklinové antibiotikum.

Doxycyklin je širokospektré tetracyklinové antibiotikum. 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 gram pozitivním i gram negativním bakteriím včetně anaerobů a sporulujících bakterií. Spektrum aktivity doxycyklinu je shodné se spektrem ostatních tetracyklinových antibiotik.

Spektrum aktivity tetracyklinů

Gramnegativní bakterie: Neisseria sp. (N. meningitidis a gonorrhoeae), řada enterobakterií (např. Escherichia coli, rod Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella a Shigella), Haemophilus influenzae a ostatní zástupci čeledi Brucellaceae, rod Bacteroides (některé druhy), Fusobacterium, Yersinia, Treponema, Leptospira, Vibrio cholerae. Gram-pozitivní bakterie: stafylokoky, streptokoky různých sérologických skupin, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes, rod Corynebacterium, Clostridium (s výjimkou Cl. Difficile), Propionibacterium, Actinomyces, Nocardia, dále rody Mycobacterium, Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia a Rickettsia. Doxycyklin je účinný také proti Bacillus anthracis, rodu Campylobacter, Haemophilus ducreyi, Bordetella pertussis, Francisella tularensis, rodu Pasteurella a Borrelia burgdorferi. Významná, částečně získaná rezistence se vyskytuje u stafylokoků, enterokoků, streptokoků skupiny B, pneumokoků, Haemophilus influenzae a Bacteroides fragilis. Stupeň rezistence se mění v závislosti na čase a geografické poloze. Rod Proteus, Enterobacter aerogenes, Pseudomonas aeruginosa a rody Serratia a Providencia se považují za primárně rezistentní. Mezi různými typy tetracyklinů se vyskytuje vysoký stupeň zkřížené rezistence.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Doxycyklin je po perorálním podání prakticky zcela absorbován. Absorpce doxycyklinu není signifikantně ovlivněna požitím jídla, s výjimkou mléka nebo mléčných výrobků.

Tetracykliny procházejí enterohepatálním cyklem. Po podání počáteční dávky 200 mg první den a 100 mg/den následující dny se průměrné sérové koncentrace pohybují mezi 1,5 do 3 µg/ml. Maximální sérové hladiny 2,6 až 3 µg/ml je dosaženo po 2 hodinách. Tyto hladiny pak klesají po 24 hodinách na 1,5 µg/ml.

Distribuce

Vazba doxycyklinu na plazmatické proteiny je reverzibilní (80-90%). Distribuční objem činí 1,58 l/kg. Doxycyklin dobře difunduje do tkání, špatně však proniká do mozkomíšního moku (dosahuje zde 10-20% sérových hladin). Koncentrace v mozkomíšním moku se zvyšuje, jsou-li meningy postižené zánětem. Dochází ke kumulaci látky v dentinu a v kostech.

Biotransformace

Doxycyklin je metabolizován pouze v malé míře.

Eliminace

Sérový poločas po jedné perorální dávce je 16-18 hodin a po opakovaných dávkách 22-23 hodin. Přibližně 40% požitého množství se vylučuje v biologicky aktivní formě ledvinami glomerulární filtrací. Přibližně 20-40% dávky je vylučováno v neaktivní formě (chelát) stolicí. Sérový poločas doxycyklinu u pacientů s narušenou renální funkcí se prakticky nemění, protože dochází ke zvýšení vylučování stolicí.

Hemodialýza nebo peritoneální dialýza nemá na hladinu v séru žádný vliv.

Při normální funkci jater je koncentrace ve žluči výrazně vyšší (5-10 x) než v plazmě.

Doxycyklin prostupuje placentární bariérou a je vylučován v nízkých koncentracích do mateřského mléka. Ve slinách mohou dosahovat hladiny doxycyklinu 5-27% sérových hladin.

5.3. Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Bezpečnost přípravku byla prokázána jeho dlouhodobým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam všech pomocných látek (kvalitativně)

Doxybene® 100 mg i Doxybene® 200 mg

Cellulosum microcristallinum, Carboxymethylamylum natricum A, Talcum, Magnesii stearas, Silica colloidalis anhydrica.

6.2. Inkompatibility

Doxycyklin může s dvou- nebo trojmocnými kationty vytvářet chelátové sloučeniny, které nejsou vstřebávány v trávicím ústrojí.

6.3. Doba použitelnosti

Doxybene[®] 100 mg i Doxybene[®] 200 mg
4 roky.

6.4. Uchovávání

Při teplotě do 25°C, uchovávat v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem

6.5. Druh obalu a velikost balení

Bílý neprůhledný Al/PVC blistr, příbalová informace v jazyce českém, papírová skládačka.

Velikost balení:

Doxybene[®] 100 mg i Doxybene[®] 200 mg
10 a 20 tablet.

6.6. Návod k použití

Tablety k perorálnímu užívání.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH, Ulm, SRN.

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

Doxybene[®] 100 mg tablety 15/034/02-C

Doxybene[®] 200 mg tablety 15/035/02-C

9. DATUM REGISTRACE A DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6.2.2002

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

6.2.2002