

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doxyhexal 100 mg tablety

Doxyhexal 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Doxyhexal 100 mg: 1 tableta obsahuje doxycyclinum monohydricum 104,1 mg, což odpovídá doxycyclinum 100 mg.

Doxyhexal 200 mg: 1 tableta obsahuje doxycyclinum monohydricum 208,2 mg, což odpovídá doxycyclinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Popis přípravku:

Doxyhexal 100 mg jsou tmavě žluté až nahnědlé kulaté tablety o průměru 8,0 mm, s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Doxyhexal 200 mg jsou tmavě žluté až nahnědlé kulaté tablety o průměru 11,1 mm, s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Doxycyklin je indikován k léčbě infekcí způsobených mikroorganismy citlivými na doxycyklin u dospělých a dospívajících od 12 let, zvláště:

Infekce dýchacích cest a ORL infekce:

- Akutní fáze chronické bronchitidy
- Sinusitida
- Otitis media
- Pneumonie, jako i vyvolané mykoplazmaty, chlamydiemi a rickettsiemi

Infekce urogenitálního systému:

- Infekční uretritidy vyvolané chlamydiemi a *Ureaplasma urealyticum*
- Akutní prostatitidy
- 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 doxycyklin)

Infekce gastrointestinálního ústrojí:

- Cholera
- Infekce vyvolané yersiniemi nebo kampylobaktery
- Infekce vyvolané shigelami s prokázanou citlivostí na doxycyklin

Infekce žlučníku a žlučových cest u ambulantních pacientů.

Některá onemocnění kůže, např. infikované těžké formy acne vulgaris a rosacey.

Zřídka se vyskytující infekce jako brucelóza, ornitózy, bartonelóza, listerióza, rickettsióza.

Jiná onemocnění:

- Malabsorpční syndromy (tropická sprue a morbus Whipple)

Při použití přípravku Doxyhexal je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních léčivých látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pokud není předepsáno jinak, dávkování se řídí následujícím doporučením:

Dospívající a dospělí s tělesnou hmotností více než 50 kg a méně než 70 kg

200 mg doxycyklinu první den (v jedné dávce nebo ve 2 dílčích dávkách) a následně udržovací dávka 100 mg /den.

U závažných onemocnění nebo u pacientů s tělesnou hmotností více než 70 kg

200 mg doxycyklinu denně po celou dobu léčby.

Pediatrická populace

Pro léčbu dětí s tělesnou hmotností méně než 50 kg nejsou přípravky indikovány kvůli vysoké dávce léčivé látky.

Pro dospívající od 12 let – viz dávkování výše.

Přípravky Doxyhexal nelze použít, pokud terapeutická dávka neodpovídá 100 mg nebo 200 mg léčivé látky.

Tablety léčivého přípravku Doxyhexal 100 mg nelze púlit, rozdělit na dvě stejné dávky po 50 mg léčivé látky.

Zvláštní dávkování

Akutní gonoroická uretritida u mužů

200 mg doxycyklinu denně po dobu 7 dnů.

Akutní gonokoková epididymitida

200 mg doxycyklinu denně po dobu 10 dnů.

Akutní gonokoková infekce u žen

200 mg doxycyklinu denně po dobu nejméně 7 dní.

Úspěch léčby při gonokokové infekci má být zkontrolován kultivací 3 až 4 dny po ukončení léčby.

Syfilis (primární a sekundární forma při alergii na penicilin)

300 mg doxycyklinu denně po dobu 15 dnů.

Kožní onemocnění, i infikované těžké formy acne vulgaris a rosacey

100 mg doxycyklinu denně, obvykle po dobu 7-21 dní

Poté je možná udržovací terapie 50 mg doxycyklinu denně po dobu následujících 2-3 týdnů. V závislosti na klinickém úspěchu léčby, dlouhotrvající léčba nízkými dávkami doxycyklinu (50 mg denně) může být součástí terapie akné až po dobu 12 týdnů.

Pro udržovací terapii je nutno zvolit přípravek s nižší dávkou doxycyklinu.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin obvykle není nutné dávku doxycyklinu snižovat.

Způsob podání

Doxyhexal se užívá po jídle nebo během jídla, zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny, nemá se zapíjet mlékem (současné podávání mléka, mléčných výrobků a látek obsahujících dvoj- a

trojmocné kovy v disociovatelné nebo volné formě může snížit účinnost doxycyklinu o 10 až 30 % tvorbou neúčinných chelátů).

Aby se předešlo vzniku ezofageálních vředů, má se Doxyhexal zapíjet dostatečným množstvím ve vzpřímené poloze, a nikoli přímo před ulehnutím. Užití spolu s jídlem nenarušuje absorpci, může však snížit četnost gastrointestinálních poruch.

Doba trvání léčby

Při běžných infekčních onemocněních se délka podávání řídí průběhem onemocnění.

Za normálních okolností postačuje délka léčby 5 – 21 dní.

Pokud se v případě prokázané citlivosti léčí infekce beta-hemolytickými streptokoky, musí léčba probíhat nejméně 10 dní, aby se předešlo pozdějším komplikacím (revmatická horečka nebo glomerulonefritida).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné tetracykliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.
- Těhotenství. Zdá se, že rizika spojená s užíváním tetracyklinů během těhotenství jsou převážně důsledkem účinků na zuby a vývoj skeletu (viz bod 4.4 týkající se použití v období vývoje zubů).
- Kojící ženy: tetracykliny se vylučují do mléka, a proto jsou kontraindikovány u kojících žen (viz bod 4.4 týkající se použití v období vývoje zubů).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porfyrie

U pacientů léčených tetracykliny byly vzácně hlášeny případy porfyrie.

Myasthenia gravis

Vzhledem k možnosti mírné neuromuskulární blokády je třeba opatrnost při podávání tetracyklinů pacientům s myasthenia gravis.

Systémový lupus erythemathodes

Tetracykliny mohou vyvolat exacerbaci SLE.

Fotosenzitivita

U některých pacientů užívajících tetracykliny, včetně doxycyklinu, byla pozorována fotosenzitivita, projevující se jako přehnaná solární dermatitida. Pacienti, u kterých je pravděpodobné, že budou vystaveni přímému slunečnímu nebo ultrafialovému záření, musejí být

upozornění, že se při léčbě tetracyklinovými antibiotiky může vyskytnout tato reakce, a při prvních známkách zarudnutí kůže je nutno zastavit léčbu.

Přerůstání mikroorganismů

Užívání antibiotik může občas vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů. Nutné je ustavičné sledování pacienta. Pokud se objeví rezistentní mikroorganismus, má se antibiotikum vysadit a zahájit náležitá terapie.

Téměř u všech protibakteriálních léků, včetně doxycyklinu, byla hlášena pseudomembranózní kolitida různé závažnosti, od mírné až po život ohrožující. U pacientů, u kterých se po podání protibakteriálních léků následně objeví průjem, je důležité zvážit tuto diagnózu.

Po použití téměř všech antibiotik, včetně doxycyklinu, byl hlášen průjem související s *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhoea), jehož závažnost se může pohybovat od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Terapie protibakteriálními léky mění normální flóru tlustého střeva, což vede k přerůstání *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které přispívají k rozvoji CDAD. Zvýšenou morbiditu a mortalitu způsobují kmeny *C. difficile* produkující hypertoxin, jelikož infekce těmito kmeny mohou být odolné vůči protibakteriální terapii a mohou si vyžádat kolektomii. CDAD se musí zvážit u všech pacientů, u nichž se po použití antibiotik objeví průjem. Nutná je pečlivá anamnéza, protože byly hlášeny případy výskytu CDAD více než dva měsíce po podání protibakteriálních léků.

Benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri)

U pacientů dostávajících plně terapeutické dávky bylo hlášeno vyklenutí fontanel u kojenců a benigní intrakraniální hypertenze u dospívajících a dospělých. Benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri) je spojena s používáním tetracyklinů včetně doxycyklinu, je obvykle přechodná po vysazení léčby, nicméně u tetracyklinů včetně doxycyklinu byly hlášeny případy trvalé poruchy vidění. Pokud během léčby dojde k narušení zraku, je nutné okamžité oční vyšetření. Protože intrakraniální tlak může zůstat zvýšený týdny po ukončení léčby, je třeba pacienta sledovat, dokud se nestabilizuje.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou doxycyklinem byly hlášeny závažné kožní reakce, které mohou být život ohrožující nebo fatální: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.8). Pacienti mají být v době předepsání léčby informováni o známkách a příznacích a mají být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt kožních reakcí. V případě výskytu známek a příznaků těchto závažných kožních reakcí musí být léčba doxycyklinem okamžitě ukončena a zvážena alternativní terapie. Pokud u pacienta dojde k rozvoji závažné kožní reakce nesmí být doxycyklin znovu nasazen.

Ezofagitida

Byly hlášeny případy poškození jícnu (ezofagitida a ulcerace), někdy závažné. Signifikantní část těchto případů se vyskytla u hyklátové soli při užívání doxycyklinu ve formě tobolek. Pacienty je nutno poučit, že mají doxycyklin zapíjet dostatečným množstvím vody (nejméně 100 ml), zůstat ve vzpřímené poloze a neužívat lék před ulehnutím (viz bod 4.2). Vyskytnou-li se příznaky jako dyspepsie nebo retrosternální bolest, má se zvážit vysazení doxycyklinu a vyšetření zaměřené na možnou ezofageální poruchu. Je nutná opatrnost při léčbě pacientů se známými ezofageálními refluxními poruchami.

Venerické nemoci

Při léčbě venerického onemocnění, je-li podezření na souběžnou syfilidu, se mají použít vhodné diagnostické postupy včetně vyšetření v temném poli. Ve všech takových případech se mají měsíčně provádět sérologické testy, a to nejméně po dobu čtyř měsíců.

Infekce beta-hemolytickými streptokoky

Infekce vyvolané beta-hemolytickými streptokoky skupiny A se mají léčit nejméně 10 dnů.

Pediatrická populace

Použití léčivých přípravků ze skupiny tetracyklinů během vývoje zubů (druhá polovina těhotenství, u dětí do 8 let věku) může způsobit trvalé zbarvení zubů (žlutošedohnědé). Tento nežádoucí účinek se vyskytuje častěji po dlouhodobém užívání léků, ale byl pozorován též po opakovaném krátkodobém podání. Také byla hlášena hypoplazie skloviny. Použití doxycyklinu u pediatrických pacientů mladších 8 let je možné pouze v případě závažných nebo život ohrožujících stavů (např. horečka Skalických hor) kdy potenciální přínos léčby převáží rizika, a zvláště pouze pokud není k dispozici jiná adekvátní alternativní léčba.

Přestože riziko trvalého zbarvení zubů je u dětí ve věku od 8 let do <12 let vzácné, má být použití doxycyklinu v situacích, kdy jiné léčivé přípravky nejsou k dispozici, pravděpodobně nebudou účinné nebo jsou kontraindikovány, pečlivě zdůvodněno.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Doxycyklin se má podávat s opatrností pacientům, kteří mají poruchu funkce jater nebo jsou léčeni potenciálně hepatotoxickými léky.

Vzácně byla hlášena porucha funkce jater po perorálním i parenterálním podání tetracyklinů, včetně doxycyklinu.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Exkrece doxycyklinu ledvinami u jedinců s normální funkcí ledvin činí 40 % za 72 hodin.

U jedinců s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu pod 10 ml/min.) může podíl látky vyloučené ledvinami klesnout až na 1-5 % za 72 hodin. Studie neprokázaly významný rozdíl v sérovém poločasu doxycyklinu mezi osobami s normální a závažně narušenou funkcí ledvin. Hemodialýza nemění sérový poločas doxycyklinu. Antianabolický účinek tetracyklinů může vést ke vzestupu hodnot dusíku močoviny v krvi. Dosavadní studie ukazují, že tento antianabolický účinek se nevyskytuje při použití doxycyklinu u pacientů s poruchou funkce ledvin.

U některých pacientů se spirochetovou infekcí může dojít krátce po zahájení léčby doxycyklinem k Jarischově-Herxheimerově reakci. Pacienti mají být informováni, že se jedná o důsledek antibiotické léčby spirochetové infekce a že reakce zpravidla samovolně odezní.

Doxyhexal obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů užívajících doxycyklin souběžně s warfarinem bylo hlášeno prodloužení protrombinového času. Protože je prokázáno, že tetracykliny snižují plazmatickou aktivitu protrombinu, mohou pacienti při antikoagulační terapii vyžadovat úpravu dávkování spočívající ve snížení dávek antikoagulancií.

Jelikož bakteriostatické léky mohou interferovat s baktericidním účinkem penicilinu, nedoporučuje se podávat doxycyklin souběžně s penicilinem.

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

Sérový poločas doxycyklinu se zkracuje při souběžném požití alkoholu nebo užití barbiturátů, karbamazepinu nebo fenytoinu.

Bylo hlášeno, že souběžné použití tetracyklinů a methoxyfluranu vedlo k fatálnímu poškození ledvin.

Doxycyklin se nemá podávat v průběhu léčby akné isotretinoinem nebo jinými retinoidy, ani krátce před ní ani po ní, protože by to mohlo způsobit reverzibilní vzestup intrakraniálního tlaku (pseudotumor cerebri).

Doxycyklin může zvýšit plazmatickou koncentraci cyklosporinu. Souběžné užívání vyžaduje odpovídající monitorování hladin cyklosporinu.

Interakce s laboratorními testy

V důsledku interference s fluorescenčním testem se může objevit falešné zvýšení hladin katecholaminů v moči.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Protože se u plodu a dítěte může vyskytnout zbarvení zubů a reverzibilní zpomalení kosterního vývoje, je doxycyklin v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). V těhotenství je zvýšené riziko poškození jater.

Kojení

Tetracykliny přestupují do mléka kojících žen užívajících léky tohoto druhu, a proto se u kojících žen nesmějí používat (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky doxycyklinu na schopnost řídit či obsluhovat těžké stroje nebyly hodnoceny. Neexistují důkazy naznačující, že by doxycyklin mohl tyto činnosti ovlivňovat.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky zahrnují gastrointestinální reakce jako nauzea a zvracení, kožní hypersenzitivní reakce, včetně fotosenzitivních reakcí, a bolest hlavy. Mezi závažné nežádoucí účinky, které se mohou v souvislosti s léčbou doxycyklinem objevit, patří anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku, pseudomembranózní kolitida, závažné kožní reakce, selhání jater, ledvin a benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri).

Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích a hlášené po uvedení přípravků obsahujícího doxycyklin na trh jsou uvedeny níže v tabulce podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu - časté	Frekvence výskytu – méně časté	Frekvence výskytu - vzácné	Frekvence výskytu - velmi vzácné	Frekvence výskytu – není známo
Infekce a infestace		kandidová vulvovaginitida	kandidóza		
Poruchy krve a lymfatického systému		poruchy koagulace	hemolytická anemie, neutropenie, trombocytopenie eozinofilie, leukocytopenie, leukocytóza lymfocytopenie,		

			lymfadenopatie, atypické lymfocyty a toxická granulace granulocytů		
Poruchy imunitního systému			závažné hypersenzitivní reakce (anafylaktická reakce, anafylaktický šok, angioedém, exacerbace systémového lupus erythematoses, perikarditida, sérová nemoc, Henoch- Schönleinova purpura, periferní edém), Jarischova- Herxheimerova reakce ^a (viz bod 4.4)		
Endokrinní poruchy			hnědočerné mikroskopické zbarvení thyroidální tkáně ^b		
Poruchy metabolismu a výživy			porfyrie, nechutenství		
Psychiatrické poruchy			neklid, úzkost		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy		parestezie, benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri) ^c	záchvaty křečí	částečné poruchy nebo ztráta čichu a chuti.
Poruchy ucha a labyrintu			tinnitus		

Cévní poruchy			zrudnutí kůže		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		astma			
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení ^d , meteorismus, steatorea	dyspepsie (pálení žáhy/gastritida) ^d	pankreatitida, pseudomembranózní kolitida, kolitida vyvolaná <i>C.difficile</i> (viz bod 4.4), ezofagitida, vřed jícnu (viz bod 4.4), stafylokoková enterokolitida, zánětlivé léze (s přerůstáním kmenů <i>Candida</i>) v anogenitální oblasti ^e , dysfagie, bolest břicha, průjem, kandidová glositida, faryngitida a stomatitida	lingua villosa nigra	změna barvy trvalých zubů ^f
Poruchy jater a žlučových cest			jaterní selhání, hepatitida, hepatotoxicita, žloutenka, abnormální jaterní funkce		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	fotosenzitivní reakce ^g , vyrážka včetně makulopapulózní a erytematózní vyrážky, kopřivka	svědění, léková vyrážka postihující genitálie	toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, léková reakce s eozinofilií a		

			systemovými příznaky (syndrom DRESS) (viz bod 4.4), fotoonycholýza, hyperpigmentace kůže ^h		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		otok kloubů	artralgie a myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest		hematurie	zvýšení hladiny močoviny v krvi, intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin a anurie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		horečka			

^a V průběhu spirochetových infekcí léčených doxycyklinem.

^b Při dlouhodobém užívání doxycyklinu. Není znám výskyt souvisejících poruch funkce štítné žlázy.

^c Příznaky zahrnují bolest hlavy, nauzeu, zvracení, rozmazané vidění, skotom a diplopii. Byla hlášena trvalá ztráta zraku (viz bod 4.4).

^d Užívání přípravku po jídle nebo s jídlem může tyto nežádoucí účinky do jisté míry omezit.

^e Projevuje se mimo jiné svěděním v anální oblasti (pruritus ani).

^f Při použití doxycyklinu bylo hlášeno reverzibilní a povrchové zbarvení stálých zubů.

^g Symptomy zahrnují zarudnutí, otok, tvorbu puchýřů a změnu barvy kůže. Vzácně jsou postiženy také nehty (odchlípnutí a diskolorace nehtů) (viz bod 4.4).

^h Při dlouhodobém užívání doxycyklinu.

Pediatrická populace

Podávání doxycyklinu dětem mladším 12 let vedlo k ireverzibilním změnám barvy zubů, k defektům zubní skloviny a k reverzibilnímu zpomalení růstu kostí. Tyto nežádoucí účinky se vyskytovaly méně často. Přípravek není určen pro léčbu dětí mladších 12 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické

pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V případě perorálního předávkování doxycyklinem se má zvážit provedení výplachu žaludku k odstranění nevstřebaného podílu látky. Zbytky dosud nevstřebaného doxycyklinu by se měly minimalizovat podáním antacid nebo vápenaté či hořečnaté soli, aby se vytvořily nevstřebatelné cheláty.

Doxycyklin není dostatečně dialyzovatelný. Hemodialýza ani peritoneální dialýza proto není příliš účinná.

Při masivním předávkování existuje riziko poškození jater, někdy provázeného pankreatitidou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina – antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, tetracykliny
ATC kód: J01AA02

Mechanismus účinku

Doxycyklin působí v koncentracích, které lze dosáhnout v plazmě nebo ve tkáních, převážně bakteriostaticky. Mechanismus účinku spočívá v tlumení syntézy proteinů v ribozomech, přičemž jsou zasaženy extra- i intracelulární mikroorganismy.

Nízká toxicita spočívá pravděpodobně v podstatně vyšší afinitě bakteriálních ribozomů k doxycyklinu – v porovnání s ribozomy ze savčích tkání.

Spektrum účinku doxycyklinu se neliší od spektra účinku jiných tetracyklinů. Působí na řadu kmenů gram pozitivních i gram negativních bakterií vč. anaerobů a sporoformní bacily. Míra rezistence vůči doxycyklinu je částečně vysoká (viz níže).

Klinicky relevantní je zejména účinek tetracyklinů na *mycoplasmata* a intracelulární patogeny (*Chlamydia*, *Rickettsia*). Tetracykliny mají pouze nízký účinek na mykobakterie.

Spektrum účinku doxycyklinu v souvislosti s indikacemi uvedenými v bodě 4.1 Terapeutické indikace.

Jelikož se prevalence získané rezistence může lišit podle místa a času, současná lokální situace má být vždy zohledněna, zvláště v případě léčby těžkých infekcí. Údaje uvedené v tomto souhrnu

údajů o přípravku mají být chápány pouze jako vodítko k pravděpodobnosti citlivosti nebo rezistence určitého patogenu na doxycyklin.

Grampozitivní patogeny

Clostridium spp. (kromě *C. difficile*), *Propionibacterium acnes*, stafylokoky, streptokoky nebo jiné sérologické skupiny (včetně *Streptococcus pneumoniae*), *Listeria monocytogenes*, *Tropheryma whippelii* jsou obvykle citlivé.

Gramnegativní patogeny

Do spektra citlivých patogenů patří *Bartonellae*, *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia pseudomallei*, *Brucellae*, some *Bacteroides* spp., *Calymmatobacterium granulomatis*, *Campylobacter* spp., *Fusobacteria*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae* (jako např. *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiellae*, *Morganella morganii*, *Salmonellae*, *Shigellae*, *Yersinia*), *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Treponema pallidum*, *Vibrio cholera*.

Ostatní patogeny

Do spektra citlivých patogenů patří rovněž *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsiae*.

Rezistence

Částečně výrazný nárůst sekundární rezistence na doxycyklin je zjištěn u A-streptokoků, B-streptokoků, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter* spp., *E. coli*, enterokoků, gonokoků, *H. influenzae*, *Morganella morganii*, pneumokoků, stafylokoků a *Shigellae*.

Enterobacter aerogenes, *Providencia* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, a *Serratia* spp. jsou považovány za primárně rezistentní.

Ve skupině tetracyklinů existuje značná zkřížená rezistence.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se doxycyklin téměř kompletně resorbuje až z proximálních částí tenkého střeva (> 90 % dávky).

Distribuce Účinné koncentrace v plazmě lze dosáhnout už po 30 minutách; maximální plazmatické koncentrace po 1-2 hodinách. Po jednorázové dávce 200 mg byly naměřeny maximální plazmatické koncentrace 3-5,3 mg/l. V terapeutických podmínkách se dávka 200 mg podává obvykle v první den terapie, v následujících dnech se podává každý den 100 mg v jedné

dávce. Tímto způsobem se rychle dosáhne stabilní koncentrace: při dávkovacím schématu 200 mg/100 mg jsou koncentrace stejně vysoké jako po jednotlivé dávce 200 mg.

Stejné hladiny lze dosáhnout po jednorázové intravenózní injekci.

Plazmatický poločas u zdravých dobrovolníků je přibližně 16 ± 6 hodin. U pacientů s poruchou funkce ledvin se může mírně prodloužit, u pacientů s poruchou funkce jater je značně prodloužen. Na plazmatické bílkoviny se váže 80 až 90 % doxycyklinu.

Biotransformace

Distribuce v organismu je rychlá, penetrace do CNS, také z důvodu zánětu mozkových blan, je relativně nízká. Vysoké biliární koncentrace a dobré difuze ve tkáních lze dosáhnout v játrech, ledvinách, plicích, slezině, kostech a pohlavních orgánech. Distribuční objem doxycyklinu je přibližně 0,75 l/kg.

V lidském organismu se metabolizuje jen malý podíl doxycyklinu (≤ 10 % dávky). Eliminuje se převážně ve formě antibioticky účinné látky do střeva (žlučí i sekrecí střevní stěnou do střevního lumina), do určité míry (30-55%) také ledvinami.

Eliminace

Přibližně 41 % (rozsah 22-60 %) dávky doxycyklinu je v průběhu 24 hodin vyloučeno do moči. Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem, poločas doxycyklinu není signifikantně prodloužen u pacientů se závažnou poruchou renálních funkcí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity neprokázaly žádnou speciální citlivost (viz bod 4.9 Předávkování).

Chronická toxicita

Ve studiích provedených na různých druzích zvířat (opice, klokan, pes, křeček) v délce jednoho roku se nevyskytly signifikantní patologické změny. Poruchy gastrointestinálního traktu se vyskytly u testované skupiny, která dostávala velmi vysoké dávky.

Mutagení a karcinogenní potenciál

18měsíční studie u potkanů neprokázala tumorogenní potenciál. Doxycyklin nebyl dostatečně studován na mutagenitu. Dosavadní *in vivo* a *in vitro* testy byly negativní.

Reprodukční toxicita

Studie teratogenity byly provedeny na různých druzích zvířat (potkan, myš, opice, králík). Vrozené deformity nebyly pozorovány. Od čtvrtého měsíce těhotenství se ukládání doxycyklinu může projevit změnou zbarvení zubů, defekty skloviny zubů a zpomalením růstu kostí.

Fototoxická

Viz bod 4.8 Nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu, povidon 25, hydrogenovaný ricinový olej, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2 Inkompatibility

Doxycyklin může tvořit s dvoumocnými a trojmocnými kationy cheláty, které nejsou v gastrointestinálním traktu resorbovatelné.

6.3 Doba použitelnosti

Doxyhexal 100 mg tablety: 3 roky

Doxyhexal 200 mg tablety: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný PP/Al blistr, krabička.

10 a 20 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEXAL AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Doxyhexal 100 mg tablety: 15/073/97-C

Doxyhexal 200 mg tablety: 15/074/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29.1.1997

Datum posledního prodloužení registrace: 24.9.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 12. 2021