

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Doxyhexal Tabs
100 mg tablety

Doxyhexal 200 Tabs
200 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Doxyhexal Tabs

Každá tableta obsahuje 104,1 mg monohydrátu doxycyklínu, čo zodpovedá 100 mg doxycyklínu.

Doxyhexal 200 Tabs

Každá tableta obsahuje 208,2 mg monohydrátu doxycyklínu, čo zodpovedá 200 mg doxycyklínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Doxyhexal Tabs: Tento liek obsahuje 6 mg hydrogenovaného ricínového oleja v jednej tablete.

Tento liek obsahuje do 1,07 mg sodíka v jednej tablete. Pozri časť 4.4.

Doxyhexal 200 Tabs: Tento liek obsahuje 12 mg hydrogenovaného ricínového oleja v jednej tablete.

Tento liek obsahuje do 2,14 mg sodíka v jednej tablete. Pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Matné žlté okrúhle tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Doxyhexal Tabs: Deliacá ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Doxyhexal 200 Tabs: Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Doxycyklín je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom od 8 rokov na liečbu infekcií spôsobených patogénmi citlivými na doxycyklín, najmä na liečbu:

- infekcií dýchacích ciest a ORL infekcií:
 - akútne vzplanutie chronickej bronchitídy
 - sínusitída
 - otitis media
 - pneumónia vyvolaná kmeňmi *Mycoplasma*, *Rickettsia* alebo *Chlamydia*
- infekcií urogenitálneho traktu
 - uretritída vyvolaná kmeňom *Chlamydia* a druhom *Ureaplasma urealyticum*
 - akútna prostatitída
 - nekomplikovaná gonorea (hlavne spojená s infekciou vyvolanou chlamýdiami)

- infekcie ženských pohlavných orgánov
- syfilis (v prípade alergie na penicilín)
- infekcie močových ciest (len pri preukázanej citlivosti patogénu)

- infekcií gastrointestinálneho traktu
 - cholera
 - infekcie vyvolané kmeňmi *Yersinia* alebo *Campylobacter*
 - infekcia vyvolaná kmeňom *Shigella* pri preukázanej citlivosti
- infekcií žľčových ciest u ambulantných pacientov
- kožných ochorení, tiež infikovaných ťažkých foriem akné a rosacea
- boreliózy (erythema chronicum migrans alebo Lymfská borelióza)
- zriedkavých infekcií, ako sú brucelóza, ornitóza, bartonelóza, listerióza, riketsiíza, melioidóza, mor (ochorenie spôsobené baktériou *Yersinia Pestis*) granuloma inguinalis
- iných ochorení
 - malabsorpčné syndrómy (tropická sprue a morbus Whipple).

Poznámka:

Infekcie preukázateľne spôsobené stafylokokmi, streptokokmi alebo pneumokokmi sa nemajú liečiť doxycyklínom, pretože stav rezistencie je nepriaznivý.

Venujte taktiež pozornosť oficiálnym usmerneniam o správnom používaní antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ak nie je určené inak, platia nasledujúce dávkovacie schémy:

Dávkovanie

Dospelí a deti vo veku od 12 rokov do 18 rokov

Zvyčajná dávka doxycyklínu na liečbu akútnych infekcií u dospelých a detí vo veku od 12 do 18 rokov je 200 mg v prvý deň (ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach), po ktorej nasleduje udržiavacia dávka 100 mg/deň. V prípade oveľa závažnejších infekcií je možné podávať 200 mg denne počas celej liečby.

Deti vo veku od 8 do 12 rokov (pozri časť 4.4)

Použitie doxycyklínu na liečbu akútnych infekcií u detí vo veku od 8 do 12 rokov musí byť dôkladne zvažované v prípadoch, keď iné lieky nie sú dostupné, je nepravdepodobné, že budú účinné alebo sú kontraindikované.

V takomto prípade sú dávky na liečbu akútnych infekcií nasledovné:

Deti s telesnou hmotnosťou do 45 kg

Začiatková dávka: 4,4 mg/kg (ako jednorazová dávka alebo v 2 rozdelených dávkach) s udržiavacou dávkou 2,2 mg/kg (ako jednorazová dávka alebo v 2 rozdelených dávkach). V prípade liečby závažnejších infekcií je možné podávať do 4,4 mg/kg počas celej liečby.

Deti s telesnou hmotnosťou viac ako 45 kg

Majú sa použiť dávky podávané dospelým.

Deti od narodenia do veku 8 rokov

Doxycyklín sa nemá podávať deťom mladším ako 8 rokov kvôli riziku trvalého zafarbenia zubov. Podávanie doxycyklínu deťom vo veku do 8 rokov je možné iba v prípade, ak sa predpokladá, že možný prínos liečby prevyší potenciálne riziká (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pri bežných infekčných ochoreniach sa dĺžka liečby riadi priebehom ochorenia. Liečba má pokračovať najmenej 1 - 2 dni po vymiznutí príznakov.

Za normálnych okolností postačuje dĺžka liečby 5 - 21 dní.

Osobitné dávkovanie:

Akútna gonokoková uretritída u mužov:

- 200 mg doxycyklínu denne počas siedmich dní (v dvoch rozdelených dávkach počas dňa).

Akútna gonokoková epididymitída:

- 200 mg doxycyklínu denne počas desiatich dní (v dvoch rozdelených dávkach počas dňa).

Akútna gonokoková infekcia u žien:

- 200 mg doxycyklínu denne počas najmenej 7 dní (v dvoch rozdelených dávkach počas dňa).

3 až 4 dni po ukončení liečby sa má potvrdiť úspech liečby gonokokovej infekcie kultiváciou.

Syfilis (primárna a sekundárna forma v prípade alergie na penicilín):

- 100 mg doxycyklínu dvakrát denne počas 14 dní.

Kožné ochorenia, tiež infikované ťažké formy acne vulgaris a rosacey:

- 100 mg doxycyklínu dvakrát denne počas 5 - 10 dní.

Borelióza v I. štádiu (erythema chronicum migrans alebo Lymská borelióza)

- 100 mg doxycyklínu dvakrát denne počas 4 – 6 týždňov.

Dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek:

- Vo všeobecnosti nie je potrebné znížiť dávku doxycyklínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Dávka u pacientov s poruchou funkcie pečene:

- Pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Doxycyklín sa má užívať buď pravidelne ráno s raňajkami alebo súčasne s inými jedlami. Aby sa predišlo vredom v pažeráku, Doxyhexal Tabs/Doxyhexal 200 Tabs sa má zapíjať s dostatočným množstvom tekutiny (nie s mliekom) alebo rozpustiť v pohári vody, má sa užívať vo vzpriamenej polohe a nemá sa užívať tesne pred spaním.

Ak sa v prípade preukázanej citlivosti liečia infekcie vyvolané betahemolytickými streptokokmi, musí liečba prebiehať najmenej 10 dní, aby sa predišlo neskorším komplikáciám (reumatická horúčka alebo glomerulonefritída).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na iné tetracyklíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 .
- Tehotenstvo
Doxycyklín je kontraindikovaný v tehotenstve. Zdá sa, že riziko súvisiace s podávaním tetracyklínov počas tehotenstva je prevažne z dôvodu účinku na vývoj zubov a kostí (pozri časť 4.4 o užívaní v období vývoja zubov).
- Dojčiace matky
Tetracyklíny sú vylučované do mlieka a preto sú kontraindikované u dojčiacich matiek (pozri časť 4.4 o užívaní v období vývoja zubov).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fotosenzitivita

U niektorých jednotlivcov liečených tetracyklínmi, vrátane doxycyklínu, bola pozorovaná fotosenzitivita manifestovaná nadmernou reakciou na spálenie sa slnkom. Pacientov, ktorí sú často vystavení priamemu slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu je treba poučiť, že pri tetracyklínoch sa môže objaviť takáto reakcia a pri prvých prejavoch sčervenania kože je treba liečbu prerušiť.

Preventívny manažment: Pacienti majú byť poučení, aby sa počas liečby doxycyklínom zdržiavali v tieni (najmä medzi 10.00 a 14.00). Treba mať na pamäti, že slnečné lúče odrážajúce sa od vody, piesku a snehu môžu pôsobiť výraznejšie. Pacienti majú mať oblečené tričko s dlhým rukávom, dlhé nohavice, slnečné okuliare a dostatočnú pokrývku hlavy, aby sa minimalizovala expozícia slnečným lúčom. Odporúča sa používať krémy na opaľovanie s minimálne SPF 30.

U pacientov liečených doxycyklínom bola zaznamenaná aj fotoonycholýza (pozri časť 4.8).

Nadmerný rast mikroorganizmov

Liečba antibiotikami môže občas vyústiť do nadmerného nárastu mikroorganizmov necitlivých na doxycyklín. Je nevyhnutné neustále pozorovanie pacienta. Ak sa objaví mikroorganizmus, rezistentný na doxycyklín, liečbu antibiotikom je treba prerušiť a začať primeranú liečbu.

Pri takmer všetkých antibakteriálnych látkach, vrátane doxycyklínu, bola hlásená pseudomembranózna kolitída, ktorá sa líšila závažnosťou od miernej až po život ohrozujúcu. Je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých je po podávaní antibakteriálnych látok prítomná hnačka.

Pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych látok, vrátane doxycyklínu, bola hlásená hnačka pripisovaná *Clostridium difficile* („CDAD, *Clostridium difficile* associated diarrhoea“) a jej závažnosť sa pohybuje v rozsahu od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibakteriálnymi látkami pozmeňuje prirodzenú črevnú mikroflóru, čo vedie k nadmernému rastu *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k rozvoju CDAD. Kmene *C. difficile* produkujú hypertoxín a môžu byť rezistentné voči antimikrobiálnej liečbe, preto spôsobujú zvýšenú morbiditu a mortalitu. Môže byť nutná kolektómia. U všetkých pacientov, u ktorých sa po použití antibiotík vyskytne hnačka, je treba zvážiť prítomnosť CDAD. Keďže CDAD bola hlásená v období až do dvoch mesiacov po podaní antibakteriálnych látok, sú nutné dôkladné medicínske záznamy.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

U dobjat liečených tetracyklínmi sa pozorovalo vydutie fontanely. Počas užívania tetracyklínov, vrátane doxycyklínu, bol hlásený výskyt benígnej intrakraniálnej hypertenzie (*pseudotumor cerebri*). Benígna intrakraniálna hypertenzia je zvyčajne prechodný stav, hoci počas liečby tetracyklínmi, vrátane doxycyklínu, boli následne po benígnej intrakraniálnej hypertenzii zaznamenané prípady permanentnej straty zraku. Ak sa počas liečby vyskytnú poruchy videnia, odporúča sa okamžité oftalmologické vyšetrenie. Keďže po vysadení lieku môže byť intrakraniálny tlak zvýšený niekoľko týždňov, pacient má byť sledovaný až do stabilizácie. Je potrebné sa vyhnúť súbežnej liečbe izotretinoínom a doxycyklínom, pretože je známe, že izotretinoín tiež vyvoláva benígnu intrakraniálnu hypertenziu (pozri časť 4.5).

Závažné reakcie na koži

U pacientov dostávajúcich doxycyklín boli zaznamenané závažné reakcie na koži, ako sú exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a vyrážka vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú závažné reakcie na koži, ihneď sa má ukončiť liečba s doxycyklínom a začať vhodná liečba.

Ezofagitída

U pacientov liečených liečivami zo skupiny tetracyklínov, vrátane doxycyklínu, vo forme kapsúl a tabliet boli hlásené prípady poškodenia pažeráka (ezofagitída a vredy), niekedy závažné. Väčšina týchto pacientov užíla liek tesne pred spaním alebo s nedostatočným množstvom tekutín. Pacientom treba odporučiť, aby doxycyklín užíli s veľkým množstvom vody (aspoň 100 ml), boli pri tom vo vzpriamenej polohe a neužívali liek pred spaním (pozri časť 4.2). Ak sa objavia príznaky ako dyspepsia alebo retrosternálna bolesť, je treba zvážiť ukončenie liečby doxycyklínom a vyšetrenie pažeráka. Pri liečbe pacientov so známym ezofageálnym refluxom, je potrebná opatrnosť.

Porfýria

U pacientov liečených tetracyklínmi sa pozorovala zriedkavo porfýria.

Metoxyflurán

Pri súbežnej liečbe tetracyklínmi a metoxyfluránom sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Tak ako aj pri iných tetracyklínoch, doxycyklín vytvára stabilný komplex s vápnikom v akomkoľvek tkanive tvoriacom kosť. U predčasne narodených novorodencov, ktorým bol perorálne podaný tetracyklín v dávkach 25 mg/kg každých 6 hodín, bol pozorovaný znížený rast fibuly. Táto reakcia bola reverzibilná po ukončení užívania lieku.

Použitie tetracyklínov počas obdobia vývoja zubov (druhá polovica tehotenstva, novorodenci a deti do 8 rokov) môže viesť ku trvalému sfarbeniu zubov (žltkasté, sivé, hnedé). Táto nežiaduca reakcia sa vyskytuje častejšie pri dlhodobom používaní, ale bola pozorovaná po opakovanom krátkodobom používaní. Bola taktiež hlásená hypoplázia zubnej skloviny. Podávanie doxycyklínu deťom vo veku do 8 rokov je možné iba v prípade, ak sa predpokladá, že možný prínos liečby prevyší potenciálne riziká, pri závažných alebo životohrožujúcich stavoch (napr. horúčka Skalistých hôr) a len ak nie sú dostupné iné primerané možnosti liečby.

Napriek tomu, že riziko permanentného sfarbenia zubov je zriedkavé u detí vo veku od 8 do 12 rokov, použitie doxycyklínu má byť starostlivo odôvodnené, v situáciách, keď iné lieky nie sú dostupné, je nepravdepodobné, že budú účinné alebo sú kontraindikované.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo u pacientov užívajúcich potenciálne hepatotoxické lieky, sa má doxycyklín používať opatrne. Zriedkavo sa hlásili poruchy funkcie pečene, ktoré boli spôsobené perorálnym a parenterálnym podávaním tetracyklínov, vrátane doxycyklínu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vylučovanie doxycyklínu obličkami u osôb s normálnou funkciou obličiek je asi 40 %/72 hod. U jedincov so závažnou obličkovou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu nižší ako 10 ml/min) sa môže toto percento vylučovania znížiť až do rozsahu 1 - 5 %/72 hod. Štúdie nepreukázali významný rozdiel medzi biologickým polčasom doxycyklínu u jedincov s normálnou a závažnou poruchou funkcie obličiek. Hemodialýza nemení biologický polčas doxycyklínu. Antianabolický účinok tetracyklínov môže spôsobiť zvýšenie hladiny močoviny v krvi. Súčasné štúdie ukazujú, že tento antianabolický účinok sa nevyskytuje pri použití doxycyklínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Jarisch-Herxheimerova reakcia

Niektorí pacienti so spirochétovými infekciami môžu krátko po začatí liečby doxycyklínom zaznamenať Jarischovu-Herxheimerovu reakciu. Pacientov je potrebné uistiť, že obvyčajne ide o spontánne miznúci následok antibiotickej liečby spirochétových infekcií.

Myasténia gravis: Vzhľadom k možnosti vzniku slabej neuromuskulárnej blokády, je potrebná opatrnosť, pri podávaní tetracyklínov pacientom s myasténiou gravis.

Systémový lupus erythematosus (SLE)

Tetracyklíny môžu zhoršiť SLE, preto je potrebné sa vyhnúť ich podávaniu u pacientov so SLE.

Tento liek obsahuje hydrogenovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

U pacientov užívajúcich warfarín a doxycyklín bol hlásený predĺžený protrombínový čas. Tetracyklíny znižujú aktivitu protrombínu v plazme, môže byť nevyhnutné zníženie dávky súbežne podávaných antikoagulancií.

Keďže bakteriostatické lieky môžu interferovať s baktericídny účinkom penicilínu, odporúča sa vyhnúť sa podávaniu doxycyklínu v kombinácii s penicilínom.

Absorpcia doxycyklínu sa môže znížiť pri súbežnom podávaní antacid obsahujúcich hliník, vápnik, horčík alebo iných liekov obsahujúcich tieto katióny; perorálne podávaný zinok, železité soli alebo prípravky s bizmutom. Pri dávkovaní sa majú dodržať maximálne odstup.

Súčasné užívanie antacid a strava s obsahom mlieka a mliečnych výrobkov môže účinnosť doxycyklínu znížiť. Interval medzi užitím doxycyklínu a vyššie uvedených prípravkov alebo liekov má byť 2-3 hodiny.

U pacientov súbežne užívajúcich alkohol, barbituráty, karbamazepín alebo fenytoín sa skraca biologický polčas doxycyklínu (urýchľuje sa jeho metabolizmus). Pri normálnom dávkovaní doxycyklínu nie je možné dosiahnuť jeho terapeutickú koncentráciu, preto sa má zvážiť zvýšenie dennej dávky doxycyklínu.

Bolo hlásené, že súbežné užitie tetracyklínov a metoxyfluránu vyústilo do smrteľnej obličkovej toxicity.

Doxycyklín sa nemá podávať krátko pred, počas a po liečbe akné izotretinoínom alebo inými retinoidmi, keďže to môže spôsobiť reverzibilný nárast intrakraniálneho tlaku (*pseudotumor cerebri*). Pozri časť 4.4.

Doxycyklín môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu cyklosporínu. Súbežné podávanie sa musí vhodným spôsobom sledovať.

Súbežné podávanie s metotrexátom môže zhoršiť jeho toxicitu.

Pri súbežnom užívaní doxycyklínu s teofylínom je eliminácia teofylínu znížená, a tým je vyššie riziko rozvoja jeho nežiaducich účinkov na gastrointestinálny trakt. Má sa zvážiť úprava dávkovania.

Pri súbežnej liečbe lítiom a tetracyklínmi alebo doxycyklínom boli hlásené ojedinelé prípady zvýšenia hladiny lítia a toxicity spôsobenej lítiom. Pri súbežnej liečbe je potrebná opatrnosť.

Predpokladá sa, že biodostupnosť tetracyklínov môže byť znížená počas súbežnej liečby lantanitými zlúčeninami v dôsledku tvorby nerozpustných chelátov (ako pri iných polyvalentných katiónoch). Z tohto dôvodu sa neodporúča podávať doxycyklín 2 hodiny pred podaním alebo po podaní lantanitých zlúčenín.

Vplyv na výsledky laboratórnych testov

Môže sa vyskytnúť nesprávne vyhodnotenie hladiny katecholamínov z dôvodu interferencie s fluorescenčným testom.

Testy glukózy v moči môžu byť falošne pozitívne, ak sa použije metóda síranu meďnatého (Benedikt).

Testy na dôkaz cukru v moči s činidlami oxidázy glukózy môžu byť falošne negatívne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Doxyhexal Tabs/Doxyhexal 200 Tabs sú kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

U plodu a dieťaťa sa pri užívaní doxycyklínu počas tehotenstva môže vyskytnúť sfarbenie zubov a reverzibilné spomalenie vývoja kostry (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Doxyhexal Tabs/Doxyhexal 200 Tabs sú kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Doxyhexalom Tabs/Doxyhexalom 200 Tabs sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Doxyhexalom Tabs/Doxyhexalom 200 Tabs.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas užívania tetracyklínov sa zaznamenali ojedinelé prípady zvyčajne prechodnej krátkozrakosti (myopia) a zriedkavo sa zaznamenali prípady tinnitu. Tieto nežiaduce účinky môžu zhoršiť schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Na zatriedenie frekvencie nežiaducich účinkov sa používajú nasledovné kategórie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

U pacientov užívajúcich tetracyklíny, vrátane doxycyklínu, boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: hemolytická anémia, trombocytopenia, neutropénia, eozinofília

Neznáme: Porfýria

Poruchy imunitného systému

Časté: reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaktického šoku, anafylaktickej reakcie, anafylaktoidnej reakcie, angioedému, exacerbácie systémového *lupus erythematosus*, perikarditídy, sérovej choroby, anafylaktoidnej purpury (Henoch-Schonleina purpura), hypotenzie, dyspnoe, tachykardie, periférneho edému, a urtikárie)

Zriedkavé: vyrážka vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

Neznáme: Jarischova-Herxheimerova reakcia^b (pozri časť 4.4)

^b pri začatí liečby spirochétových infekcií doxycyklínom

Poruchy endokrinného systému

Zriedkavé: hnedo-čierne mikroskopické zafarbenie tkaniva štítnej žľazy

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: znížená chuť do jedla, porfýria

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Zriedkavé: benígna intrakraniálna hypertenzia (*pseudotumor cerebri*)*, vydutie fontanely

*Symptómy zahŕňajú rozmazané videnie, skotóm a diplopiu. Hlásená bola aj permanentná strata videnia.

Poruchy oka

Neznáme: myopia (zvyčajne prechodná)

Poruchy ucha a labyrintu

Zriedkavé: tinnitus

Poruchy ciev

Zriedkavé: sčervenanie

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, vracanie

Menej časté: dyspepsia (pálenie záhy/gastritída)

Zriedkavé: pankreatitída, pseudomembranózna kolitída, kolitída spôsobená *C. Difficile*, ezofageálne ulcerácie, ezofagitída, enterokolitída, zápalové lézie (s nadmerným rastom kmeňa *Candida*) v anogenitálnej oblasti, dysfágia, bolesť brucha, hnačka, glositída

Neznáme: zafarbenie zubov^a

^aPočas užívania doxycyklínu bola hlásená ireverzibilná zmena zafarbenia trvalých zubov, ale frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatotoxicita, hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: fotosenzitívna reakcia kože, vyrážky vrátane makulopapulárnych a erytematóznych vyrážok

Zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, foto-onycholýza, hyperpigmentácia kože^c

^c pri chronickom podávaní doxycyklínu

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: artralgia, myalgia.

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: zvýšená hladina močoviny v krvi

Infekcie a nákazy

Neznáme: kolonizácia *Candidou* postihujúca kožu a sliznice (najmä genitálneho traktu, sliznice úst a čriev) so symptómami zahrňujúcimi zápal ústnej a faryngeálnej sliznice (glositída, stomatitída), vulvovaginitída, pruritus. Podobne, ako pri všetkých antibiotikách môže premnoženie rezistentných mikroorganizmov vyvolať kandidózu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nauzea a vracanie sú častými prejavmi predávkovania doxycyklínom. Pri veľkom predávkovaní existuje riziko poškodenia pečene, niekedy sprevádzané pankreatitídou.

V prípade perorálneho predávkovania doxycyklínom je treba zvážiť žalúdočnú laváž na odstránenie neabsorbovaného množstva lieku. Zvyšné časti doxycyklínu je treba minimalizovať podaním antacid alebo vápnikových alebo horčíkových solí, aby sa vytvorili neabsorbujeme cheláty.

Doxycyklín nie je dostatočne dialyzovateľný. Hemodialýza alebo peritoneálna dialýza preto nie je veľmi efektívna.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, tetracyklíny, ATC kód: J01AA02

Mechanizmus účinku

Doxycyklín pôsobí v koncentráciách, ktoré je možné dosiahnuť v plazme alebo v tkanivách, prevažne bakteriostaticky. Mechanizmus účinku spočíva v tlmení syntézy proteínov v ribozómoch blokovaním väzobného miesta pre aminoacyl-tRNA na 30S podjednotke ribozómu, čím dôjde k prerušeniu elongácie peptidového reťazca. Zasiahnuté sú extra- aj intracelulárne mikroorganizmy.

Nízka toxicita spočíva pravdepodobne v podstatne vyššej afinite bakteriálnych ribozómov k doxycyklínu - v porovnaní s ribozómami z cicavčích tkanív.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Účinnosť závisí hlavne od pomeru AUC (plochy pod krivkou) a minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) mikroorganizmu.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia na doxycyklín môže byť založená na nasledujúcich mechanizmoch:

- Vo väčšine prípadov nastáva rezistencia kvôli prítomnosti efluxnej pumpy, ktorá aktívne transportuje tetracyklíny z bunky.
- Ďalší mechanizmus predstavujú proteíny chrániace ribozómy, ktoré zabraňujú naviazaniu doxycyklínu na ribozóm.
- Zriedkavo sa vyskytujúci mechanizmus je enzymatická inaktivácia doxycyklínu.

Existuje vysoká skrížená rezistencia doxycyklínu s inými tetracyklínmi. Kmene stredne citlivé/rezistentné na tetracyklín môžu byť citlivé na doxycyklín.

Hraničné hodnoty

Testovanie doxycyklínu prebieha za použitia štandardných sérií riedenia. Nasledujúca minimálna inhibičná koncentrácia bola stanovená pre citlivé a rezistentné kmene:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti) **hraničné hodnoty**

Patogén	Citlivý	Rezistentný
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/l ¹	>2 mg/l ¹
<i>Streptococcus</i> spp. (Groups A, B, C, G)	≤1 mg/l ¹	>2 mg/l ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤1 mg/l ¹	>2 mg/l ¹
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 mg/l ¹	>2 mg/l ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1 mg/l ¹	>2 mg/l ¹
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NP	NP
Grampozitívne anaeróby okrem <i>Clostridium difficile</i>	poznámka ²	poznámka ²

Gramnegatívne anaeróby	poznámka ²	poznámka ²
<i>Pasteurella multocida</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Campylobacter jejuni a coli</i>	poznámka ³	poznámka ³
<i>Kingella kingae</i>	0,5 ⁴	0,5 ⁴
PK/PD hraničné hodnoty (týkajúce sa nešpecifických kmeňov)	NP	NP

¹ Izoláty citlivé na tetracyklíny sú citlivé aj na doxycyklín a minocyklín, ale niektoré s rezistenciou voči tetracyklínu môžu byť citlivé na minocyklín a/alebo doxycyklín. Ak je to potrebné, má sa použiť MIC metóda na testovanie citlivosti na doxycyklín pri izolátoch rezistentných voči tetracyklínom.

² Pri anaeróbných baktériách existuje klinický dôkaz o účinnosti pri zmiešaných intraabdominálnych infekciách, no neexistuje žiadna korelácia medzi hodnotami MIC, údajmi o PK/PD a klinickými závermi. Z tohto dôvodu nie sú uvedené žiadne hraničné hodnoty pre testovanie citlivosti.

³ Citlivosť na doxycyklín sa môže odvodiť od citlivosti na tetracyklíny.

⁴ Izoláty citlivé na tetracyklíny sú citlivé aj na doxycyklín, ale niektoré s rezistenciou voči tetracyklínu môžu byť citlivé na doxycyklín. Ak je to potrebné, má sa použiť MIC metóda na testovanie citlivosti na doxycyklín pri izolátoch rezistentných voči tetracyklínom

NP "Nedostatočne preukázané", že organizmus alebo skupina organizmov sú vhodné pre liečbu s danou látkou. MIC môže byť hlásená s poznámkou, ale bez pridruženej S,I alebo R kategorizácie.

Prevalencia získanej rezistencie

Prevalencia získanej rezistencie individuálnych druhov sa môže líšiť geograficky aj v čase. Preto sú nutné lokálne informácie o rezistencii – hlavne pri liečení závažných infekcií. V prípade, že existujú pochybnosti o účinnosti doxycyklínu vzhľadom na lokálny stav rezistencie, je treba vyhľadať radu experta. Hlavne pri závažných infekciách alebo zlyhaní liečby je nutná mikrobiologická diagnóza s identifikáciou patogénu a jeho citlivosti na doxycyklín.

Prevalencia získanej rezistencie v Nemecku na základe údajov z projektov a štúdií z posledných 5 rokov monitorovania národnej rezistencie (Január 2017):

Typicky citlivé druhy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° ¹
<i>Staphylococcus aureus</i> (vrátane kmeňov rezistentných voči meticilínu)
<i>Tropheryma whippelii</i> °
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Bartonella henselae</i> °
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Burkholderia mallei</i> °
<i>Burkholderia pseudomallei</i> °
<i>Brucella</i> spp. °
<i>Francisella tularensis</i> °
<i>Haemophilus ducreyi</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i> °
<i>Vibrio cholerae</i> °
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> °
<i>Yersinia enterocolitica</i> °
<i>Yersinia pestis</i> °
Anaeróbne mikroorganizmy
<i>Cutibacterium acnes</i> °

<i>Iné mikroorganizmy</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila psittaci</i> °
<i>Ehrlichia</i> spp. °
<i>Leptospira</i> spp. °
<i>Mycoplasma hominis</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Rickettsia</i> spp. °
<i>Treponema pallidum</i> ° Δ
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže byť problém v podávaní
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
Inherentne rezistentné druhy
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Vyššie uvedené kategorizácie sú čiastočne založené na údajoch o tetracyklíne.

- ° V čase publikácie neboli dostupné žiadne údaje. Citlivosť sa predpokladá z údajov zo základnej literatúry a z odporúčaní štandardných postupov práce a liečby
- + miera rezistencie je približne 50% v aspoň jednom regióne
- Δ len pri alergii na penicilín
- ¹ doxycyklín je vhodný na liečbu okulo-glandulárnej alebo kožnej listeriózy pri alergii na penicilíny
- ² doxycyklín nie je liekom voľby pre liečbu pneumokokovej pneumónie a systémových pneumokokových infekcií

Doxycyklín nie je liekom voľby pri infekciách spôsobených *Escherichia coli* a iných druhov rodu *Enterobacteriales*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa doxycyklín takmer kompletne resorbuje už z proximálnych častí tenkého čreva (> 90% dávky).

Účinné koncentrácie v plazme sa dosiahnu už po 30 minútach; maximálna hladina v plazme 3 - 5,3 mg/l sa dosiahne po perorálnom podaní o 1-2 hodiny (po jednorazovej dávke 200 mg).

Taká istá hladina sa dosiahne po jednorazovej intravenózne inžekcii.

Keď sú podané terapeutické dávky (200 mg v prvý deň, a 100 mg nasledujúce dni), ustálená koncentrácia liečiva v plazme je dosiahnutá pomerne rýchlo a jej hodnoty sa pohybujú na úrovni koncentrácie jednotlivej dávky 200 mg. Rovnako vysoké koncentrácie sú dosiahnuté aj po podaní jednej intravenózne infúzie v dávke 200 mg.

Distribúcia

Distribúcia v organizme je rýchla, prienik zapálenými meningami je pomalý. Vysoká koncentrácia látky sa dosiahne najmä v pečeni a žľázku, obličkách, pľúcach, slezine, kostiach a genitáliách. Zdanlivý distribučný objem doxycyklínu je približne 0,75 l/kg.

Na plazmatické bielkoviny sa viaže 80 až 90 % doxycyklínu.

Biotransformácia

V ľudskom organizme je metabolizované len malé množstvo doxycyklínu ($\leq 10\%$ dávky).

Eliminácia

Vylučovanie prebieha predovšetkým črevami (medičrevnou sekréciou a žlčou) vo forme mikrobiologicky aktívnej látky a v istom množstve (30-55%) aj obličkami.

V moči bolo zistených približne 41 % (rozsah: 22-60%) dávky doxycyklínu v priebehu 24 hodín..

Biologický polčas u zdravých osôb je približne 16 ± 6 hodín. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže mierne predĺžiť, u pacientov s poruchou funkcie pečene je značne predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Štúdie akútnej toxicity nepreukázali žiadnu špeciálnu citlivosť.

Chronická toxicita

V štúdiách vykonaných na rozličných druhoch zvierat (opica, potkan, pes, škrečok) v dĺžke jedného roku sa nevyskytli signifikantné patologické zmeny. Poruchy gastrointestinálneho traktu sa vyskytli u testovanej skupiny, ktorá dostávala veľmi vysoké dávky.

Mutagénny a tumorogénny potenciál

18-mesačná štúdia u potkanov neodhalila žiadne dôkazy o tumorogénnom potenciáli.

Doxycyklín nebol dostatočne skúmaný ohľadom jeho mutagénneho účinku. Dopusiaľ vykonané *in vitro* a *in vivo* testy boli negatívne.

Reprodukčná toxicita

Teratologické štúdie sa vykonali na rôznych druhoch zvierat (potkan, myš, opica, králik). Vrodené deformity sa nepozorovali. Od štvrtého mesiaca tehotenstva sa ukladanie doxycyklínu môže prejavovať zmenou sfarbenia zubov, defektmi skloviny zubov a spomalením rastu kostí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý, sodná soľ karboxymetylškrobu, povidón, hydrogenovaný ricínový olej, koloidný oxid kremičitý bezvodý.

6.2 Inkompatibility

Doxycyklín tvorí s dvojmocnými alebo trojmocnými kationmi cheláty, ktoré nie sú v gastrointestinálnom trakte absorbovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajúte v blistri a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/ALU blister alebo PP/ALU blister, škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Doxyhexal Tabs: 10 a 20 tabliet

Doxyhexal 200 Tabs: 10 a 20 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Doxyhexal Tabs: 15/0223/00-S

Doxyhexal 200 Tabs: 15/0224/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. augusta 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. júna 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022