

2008-07-17

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOXYCYCLINUM TZF 20 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu zawiera 20 mg doksycykliny hykalanu (*Doxycyclini hyclas*)

5 ml roztworu (jedna fiolka lub ampulka) zawiera 100 mg doksycykliny hykalanu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc) wywoływane przez *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.
- Zakażenia dróg moczowych - zapalenie pęcherza moczowego.
- Choroby przenoszone drogą płciową - niepowikłane zapalenie cewki moczowej, stany zapalne w obrębie miednicy małej wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*.
- Zakażenia żołądkowo-jelitowe wywoływane przez szczepy *Salmonella spp.*, enteropatogenne szczepy *Escherichia coli* (biegunka podróżnych), *Entamoeba histolytica*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium spp.*
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich, w tym ciężkie postaci trądziku pospolitego, wywoływane przez wrażliwe na lek drobnoustroje (np. *Clostridium spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*), jeżeli istnieje konieczność zastosowania antybiotyku.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia doksycykliną należy przeprowadzić badanie

lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Główny Urząd Farmaceutyczny
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku. Podejmując decyzję o leczeniu preparatem Doxycyclinum TZF należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Doxycyclinum TZF podaje się tylko w postaci wlewu dożylnego.

Dorośli

W pierwszym dniu leczenia podaje się 200 mg doksycykliny (2 fiołki lub 2 ampułki) 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.

Dzieci w wieku powyżej 12 lat

Dzieciom o masie ciała do 50 kg w pierwszym dniu leczenia podaje się 4 mg/kg mc. w dwóch dawkach podzielonych, a następnie 2 mg/kg mc. na dobę w dawce pojedynczej lub dwóch dawkach podzielonych.

Dzieciom o masie ciała powyżej 50 kg doksycyklinę dawkuje się tak jak dorosłym.

Czas leczenia

Doksycyklinę należy podawać dożylnie tylko wtedy, gdy doustna terapia jest nieskuteczna. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia pacjenta zaleca się kontynuację leczenia postacią doustną.

Doksycyklinę należy podawać jeszcze przez 24 do 48 godzin po ustąpieniu objawów.

W zakażeniach wywołanych przez paciorkowce β -hemolizujące lek należy podawać przez co najmniej 10 dni.

Sposób podawania

Doksycyklinę podaje się powoli, wyłącznie w postaci wlewu dożylnego. Wlew powinien trwać od 1 do 4 godzin (nie krócej niż 1 godzinę i nie dłużej niż 12 godzin).

Roztwory doksycykliny należy chronić przed światłem.

Rozcieńczonych roztworów doksycykliny nie należy przechowywać.

Sposób przygotowania roztworu do wlewu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na doksycyklinę lub inne tetracykliny, lub jakikolwiek składnik preparatu.

Dzieci w wieku do 12 lat.

Nie należy podawać kobietom w ciąży, zwłaszcza w drugiej połowie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Doksycyklina w mniejszym stopniu niż inne tetracykliny tworzy stałe związki kompleksowe z wapniem we wszystkich tkankach kościotwórczych. Jednak stosowanie jej w okresie rozwoju zębów (ostatni trymestr ciąży, okres okołoporodowy, wczesne dzieciństwo) może spowodować przebarwienie i uszkodzenie zębów.
- Ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub otrzymujących inne leki hepatotoksyczne. U tych pacjentów podczas leczenia zaleca się regularne badanie czynności wątroby oraz oznaczanie składników morfotycznych krwi. W uzasadnionych przypadkach należy oznaczać stężenie doksycykliny we krwi.
- Podczas kuracji należy unikać nasłoneczniania lub sztucznego promieniowania UV (np. solarium) ze względu na możliwość wystąpienia fotodermatoz.
- 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.
- W chorobach, w których podejrzewa się równoczesne zakażenie kiłą, przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne (w tym badanie

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodszy 15

mikroskopowe w ciemnym polu widzenia), a badania serologiczne krwi (WR) należy powtarzać co miesiąc przez co najmniej 4 miesiące.

- U pacjentów chorych na postępujący zanik mięśni (*Myastenia gravis*) doksycyklinę należy stosować ostrożnie; może u nich wystąpić nasilone uczucie osłabienia mięśni.
- Donoszono o przypadkach wypukłego ciemniaczka u niemowląt oraz łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego u dzieci i dorosłych po przyjęciu dawek terapeutycznych, ustępujące po zaprzestaniu leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Nasila działanie leków przeciwzkrzepowych pochodnych kumaryny oraz sulfonilomocznika; podczas stosowania doksycykliny może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków.
- Zwiększa nefrotoksyczność metoksyfluranu i innych potencjalnie nefrotoksycznych leków.
- Nasila toksyczność metotreksatu i cyklosporyny A.
- Zmniejsza przeciwbakteryjne działanie penicylin i innych antybiotyków o działaniu bakteriobójczym.
- Zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Podczas leczenia doksycykliną zaleca się stosowanie dodatkowych skutecznych metod antykoncepcji.
- Leki indukujące enzymy mikrosomalne jak barbiturany, karbamazepina, difenylhydantoina, a także alkohol przyspieszają metabolizm doksycykliny, w wyniku czego może skrócić się jej biologiczny okres półtrwania i zmniejszyć działanie terapeutyczne. U pacjentów przyjmujących powyższe leki należy rozważyć ewentualne zwiększenie dobowej dawki doksycykliny.
- Podczas jednoczesnego podawania doksycykliny i teofiliny częściej występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego.

4.6 Ciąża lub laktacja

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 ciąży może spowodować przebarwienie zębów i niedorozwój szkliwa u dziecka.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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.

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** niedokrwistość spowodowana rozpadem krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby niektórych krwinek białych we krwi, zwiększenie liczby niektórych granulocytów we krwi, porfiria, pojawiają się rzadko.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** ból głowy, zawroty głowy, nagłe czerwienienie twarzy, bardzo rzadko obserwowano uwypuklenie ciemiaczka u niemowląt oraz łagodne nadciśnienie śródczaszkowe u dzieci i dorosłych po przyjęciu dawek terapeutycznych. Objawami nadciśnienia są między innymi zaburzeniami widzenia (mroczki, podwójne widzenie).
- **Zaburzenia ucha i błędnika:** szumy uszne.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** brak łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zapalenie języka, trudności w przełykaniu, owrzodzenie przełyku (występuje częściej u pacjentów stosujących doksycyklinę doustnie w postaci kapsułek), zapalenie jelita, zmiany zapalne okolic odbytu. Działania te najczęściej są lekkie i ustępują po odstawieniu leku.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
- **Reakcje uczuleniowe**
Zaburzenia układu immunologicznego: objawy choroby posurowiczej, obrzęk naczynioruchowy, plamica anafilaktyczna, niedociśnienie, duszność, tachykardia, zapalenie osierdzia, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypki, świąd, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

W przypadku wystąpienia którejś z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.

- **Zaburzenia endokrynologiczne:** w przypadku długotrwałego podawania tetracykliny obserwowano brązowo-czarne przebarwienia tarczycy, bez wpływu na jej działanie.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:** bóle stawów, bóle mięśni. Zaburzenia rozwoju zębów, przebarwienia szkliwa.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** 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 ogólne i stany w miejscu podania:** złe samopoczucie, ból, podrażnienie, pieczenie w miejscu podania, rzadko – zakrzepowe zapalenie żyły.
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** przemijające, niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych; zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczkę, zapalenie trzustki obserwowano bardzo rzadko.

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania doksycykliny są: gorączka, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, niekiedy może dojść do zapaści. W przypadku pojawienia się powyższych objawów lek należy natychmiast odstawić. Należy monitorować podstawowe czynności życiowe (tętno, oddech), w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwważne do stosowania ogólnego, tetracykliny.

Kod ATC: J 01 AA 02

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-962 Warszawa
pl. Miodowa 16

Doksycyklina jest antybiotykiem należącym do grupy tetracyklin. Wykazuje szerokie spektrum działania w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, Gram-dodatnich oraz pierwotniaków.

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, *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*, α -hemolizujące paciorkowce z grupy
viridans

- **inne drobnoustroje**

Rickettsia, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*,
Ureaplasma urealyticum, *Borrelia recurrentis*, *Treponema pallidum*, *Treponema*
pertenue, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium fusiforme*, *Actinomyces spp.*, *Bacillus*
anthracis, *Propionibacterium acnes*, *Entamoeba spp.*, *Balantidium coli*, *Plasmodium*
falciparum.

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

Po podaniu doksyacykliny w dawce 100 mg lub 200 mg we wlewie dożylnym o stężeniu 0,4 µg/ml trwającym odpowiednio godzinę lub 2 godziny, maksymalne stężenie antybiotyku w surowicy krwi wynosi odpowiednio 2,5 µg/ml lub 3,6 µg/ml.

Doksyacyklina jest metabolizowana w wątrobie w około 50%. Z białkami surowicy wiąże się w około 80-90%.

Okres półtrwania leku wynosi od 18 do 22 godzin i wydłuża się do około 25 godzin u pacjentów z niewydolnością nerek. Dzięki długiemu okresowi półtrwania lek może być podawany raz na dobę.

Doksyacyklina dobrze rozpuszcza się w tłuszczach. Łatwo przenika do większości płynów ustrojowych i tkanek. Wysokie stężenia leku występują w cieczy wodnistej oka, w gruczole krokowym, jajnikach, macicy, pęcherzu moczowym, żółci, wątrobie, mięśniach, zawiązkach zębów i kości, w wydzielinie drzewa oskrzelowego, płucach, węzłach chłonnych, zatokach, migdałkach podniebiennych. Przenika przez barierę łożyska i do mleka matki.

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

Doksyacyklina nie kumuluje się w istotnym stopniu u pacjentów z niewydolnością nerek. Okres półtrwania i wartość AUC doksyacykliny nie ulegają zmianie. U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

U pacjentów z niewydolnością nerek następuje zwiększenie stężenia doksyacykliny w żółci, a tym samym zostaje zwiększone wydalanie tego antybiotyku z kałem.

Hemodializa nie zmienia okresu półtrwania leku w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długoterminowe badania na zwierzętach dotyczące karcinogennego działania doksyacykliny nie zostały przeprowadzone. Jednak działanie onkogenne 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 doksyacykliny 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

Powidon K17 (Kollidon 17 PF), etanoloamina, magnezu chlorek sześciowodny, sodu pirosiarczyn, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór doksycykliny do wlewów dożylnych ma kwaśny odczyn, dlatego też wykazuje niezgodności fizykochemiczne z alkalicznymi preparatami oraz lekami nietrwałymi w niskim pH, np. z roztworami aminofiliny, hydrokortyzonu, erytromycyny, witamin z grupy B, warfaryny, niektórych sulfonamidów.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Preparat należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka lub ampulka zawierająca 100 mg doksycykliny hyklanu w 5 ml roztworu (20 mg/ml).

Pudełko tekturowe zawierające 1 lub 10 fiolek lub 10 ampulek wraz z ulotką.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Przygotowanie roztworu do infuzji

Roztwór podstawowy - zawartość fiolek lub ampulek rozcieńczyć wodą do wstrzykiwań do 10 ml.

Roztwór do infuzji - 10 ml roztworu podstawowego rozcieńczyć w 100 do 1000 ml

0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Otrzymany w ten sposób roztwór zawierający od 0,1 mg do 1 mg doksycykliny w 1 ml należy przygotowywać bezpośrednio przed użyciem.

Roztwór należy chronić przed światłem.

Rozcieńczonych roztworów doksycykliny nie należy przechowywać.

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

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2530
R/0762

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

28.09.1990
29.03.1999 / 29.04.2004 / 29.04.2005

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

2008-08-08

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa

Uprawniony do podpisu: Miodowa 15