

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dopsytar, 20 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 20 mg doksycykliny (w postaci doksycykliny hykalanu).

5 mL roztworu (jedna ampulka) zawiera 100 mg doksycykliny (w postaci doksycykliny hykalanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

Przezroczysty roztwór o barwie od żółtej do bursztynowej

pH roztworu wynosi 5,5–6,3.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dopsytar jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.1):

- łagodne pozaszpitalne zapalenie płuc, w tym zakażenia wywołane przez następujące atypowe patogeny: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydophila psittaci*
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej wywołane przez *Chlamydia trachomatis* lub zakażenia szyjki macicy u dorosłych wywołane przez *Chlamydia trachomatis*
- zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez *Vibrio cholerae* (cholera)
- borelioza
- leptospiroza
- brucelloza wywołana przez *Brucella spp.*
- gorączka Q wywołana przez *Coxiella burnettii*
- riketsjozy (w tym gorączka plamista Gór Skalistych, dur brzuszny i zakażenia z grupy durów brzusznych)
- pastereleza
- wąglik
- zakażenia oczu wywołane przez *Chlamydia trachomatis* (jaglica)

W przypadku leczenia ostrych zakażeń, gdy inne leki są niedostępne lub przeciwwskazane lub prawdopodobnie będą nieskuteczne, produkt leczniczy Dopsytar może być stosowany u dzieci w wieku od 8 do 12 lat (patrz punkt 4.2).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Należy zauważyć, że zazwyczaj stosowana dawka i częstość podawania doksycykliny różnią się od dawek i częstości podawania innych tetracyklin. Przekroczenie zalecanej dawki może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.

### Dawkowanie

#### *Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat*

Zazwyczaj stosowana dawka doksycykliny u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat wynosi 200 mg w pierwszej dobie leczenia. Dawkę początkową należy podać w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych, a następnie należy podawać dawkę podtrzymującą 100 mg na dobę. W przypadku zakażeń wewnątrzkomórkowych i cięższych zakażeń należy podawać dawkę 200 mg na dobę przez cały okres leczenia.

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

Stosowanie doksycykliny w leczeniu ostrych zakażeń u dzieci w wieku 8–12 lat należy starannie rozważyć w sytuacjach, gdy inne leki są niedostępne, prawdopodobnie nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Dzieci o masie ciała 45 kg lub mniejszej – dawka początkowa: 4,4 mg/kg mc. (w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych), a następnie dawka podtrzymująca: 2,2 mg/kg mc. (w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych). W leczeniu cięższych zakażeń (w tym gorączki płamistej gór Skalistych) należy podawać do 4,4 mg/kg mc. (w dwóch dawkach podzielonych) przez cały okres leczenia.

U dzieci o masie ciała powyżej 45 kg należy stosować dawkę zalecaną dla dorosłych. Pacjenci powinni być leczeni przez co najmniej 3 dni po ustąpieniu gorączki i do czasu zaobserwowania poprawy klinicznej. Minimalny czas trwania leczenia wynosi 5–7 dni.

#### *Dzieci w wieku do 8 lat*

Doksycykliny nie należy stosować u dzieci w wieku do 8 lat ze względu na ryzyko przebarwień zębów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### Czas trwania leczenia

Doksycyklinę należy podawać jeszcze przez co najmniej 24 do 48 godzin po ustąpieniu objawów zakażenia i gorączki.

W przypadku zakażeń paciorkowcowych leczenie należy kontynuować przez co najmniej 10 dni, aby zapobiec rozwojowi ostrego reumatoidalnego zapalenia stawów lub kłębuszkowego zapalenia nerek.

### Zakażenia krętkiem *Borrelia*

Mogą być leczone dawką 200 mg na dobę przez 10–21 dni (wczesna faza choroby), do 1 miesiąca w przypadku bardziej opóźnionych objawów.

### Gorączka płamista Gór Skalistych

Doksycyklina jest zalecana u dorosłych i dzieci w każdym wieku. Dawka dla dorosłych wynosi 100 mg co 12 godzin.

Pacjenci powinni być leczeni przez co najmniej 3 dni po ustąpieniu gorączki i do czasu zaobserwowania poprawy klinicznej. Minimalny czas trwania leczenia wynosi 5–7 dni.

### Wąglik

- profilaktyka po narażeniu na kontakt: 100 mg dwa razy na dobę przez 60 dni
- wąglik skórny: 100 mg dwa razy na dobę przez 60 dni
- wąglik płucny/żołądkowo-jelitowy: początkowo, w ramach leczenia skojarzonego, 100 mg dwa razy na dobę; całkowity czas leczenia: 60 dni.

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:*

Produkt leczniczy Dopsytar jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z wyjątkiem stanów ciężkich lub zagrażających życiu, gdy oczekuje się, że potencjalne korzyści przewyższą ryzyko, zwłaszcza w przypadku braku alternatywnych metod leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W badaniach nie wykazano istotnej różnicy okresu półtrwania doksycykliny w osoczu (wynoszącego około 20 godzin) pomiędzy osobami z prawidłową czynnością i ciężką niewydolnością nerek. Dlatego nie ma konieczności korygowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:*

Doksycyklinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Dopsytar jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Produkt leczniczy Dopsytar nie jest przeznaczony do wstrzyknięć domięśniowych ani podskórnych.

Wstrzykiwanie każdej dawki 100 mg powinno trwać co najmniej dwie minuty. U osób w podeszłym wieku, osłabionych i z ciężkimi stanami chorobowymi czas wstrzykiwania nie powinien być krótszy niż 3 minuty.

Czas trwania infuzji może się różnić w zależności od dawki (od 100 do 200 mg na dobę), ale zwykle wynosi od jednej do czterech godzin. Zalecany minimalnym czasem infuzji 100 mg roztworu o stężeniu 0,5 mg/mL jest jedna godzina.

Instrukcja rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne tetracykliny.
- Produkt leczniczy Dopsytar jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z wyjątkiem stanów ciężkich lub zagrażających życiu, gdy oczekuje się, że potencjalne korzyści przewyższą ryzyko, zwłaszcza w przypadku braku alternatywnych metod leczenia.
- Produktu leczniczego Dopsytar nie należy podawać pacjentom z miastenią, ze względu na zawartość magnezu.
- Ciąża: Doksycyklina jest przeciwwskazana u kobiet w okresie ciąży. Ryzyko związane ze stosowaniem tetracyklin w okresie ciąży wydaje się wynikać głównie z ich wpływu na zęby i rozwój szkieletu u dziecka. (Patrz punkt 4.4 dotyczący stosowania podczas rozwoju zębów.)
- Karmienie piersią: Tetracykliny przenikają do mleka ludzkiego i dlatego są przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. (Patrz punkt 4.4 dotyczący stosowania podczas rozwoju zębów.)

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

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie leków z grupy tetracyklin w okresie rozwoju uzębienia (druga połowa ciąży; okres niemowlęcy i dziecięcy do ukończenia 8 lat) może spowodować trwałe przebarwienia zębów (żółto-szaro-brązowe). To działanie niepożądane występuje częściej podczas długotrwałego stosowania tych leków, ale obserwowano je również po powtarzanych krótkotrwałych okresach leczenia. Opisywano również hipoplazję szkliwa. U dzieci w wieku poniżej 8 lat stosowanie doksycykliny jest wskazane tylko w ciężkich lub zagrażających życiu stanach (np. gorączka plamista gór Skalistych), gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko, szczególnie w przypadku braku odpowiednich alternatywnych metod leczenia. Chociaż ryzyko trwałych przebarwień zębów jest rzadkie u dzieci w wieku 8 lat do poniżej 12 lat, stosowanie doksycykliny należy rozważać tylko w uzasadnionych

sytuacjach, gdy inne leki nie są dostępne, a leki dostępne najprawdopodobniej nie będą skuteczne lub są przeciwwskazane.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Dopsytar jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z wyjątkiem stanów ciężkich lub zagrażających życiu, gdy oczekuje się, że potencjalne korzyści przewyższą ryzyko, zwłaszcza w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i gdy doustna doksycyklina nie jest odpowiednia (patrz punkt 4.3).

#### Informacje ogólne

U pacjentów przyjmujących doksycyklinę zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka i zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych należy natychmiast przerwać stosowanie doksycykliny i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Niekiedy może wystąpić nadwrażliwość na światło, objawiająca się nadmierną skłonnością do oparzeń słonecznych. Pacjentów, którzy mogą być narażeni na bezpośrednie światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe, należy poinformować o konieczności przerywania leczenia, gdy pojawią się pierwsze objawy zaczerwienienia skóry.

Antyanaboliczne działanie tetracyklin może powodować zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi. Dotychczasowe badania wskazują, że to działanie antyanaboliczne nie występuje podczas stosowania doksycykliny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Doksycyklinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub otrzymujących leki potencjalnie hepatotoksyczne.

Możliwe jest występowanie nadwrażliwości krzyżowej i oporności krzyżowej z innymi tetracyklinami.

Stosowanie antybiotyków może powodować nadmierne namnażanie się drobnoustrojów opornych na te antybiotyki, w tym *Candida* i *Clostridioides difficile*. W przypadku podejrzenia nadkażenia należy przerwać antybiotykoterapię i wdrożyć odpowiednie leczenie. Jeśli podczas leczenia wystąpi ciężka biegunka przebiegająca z gorączką, należy rozważyć rozpoznanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego lub gronkowcowego zapalenia jelit i wdrożyć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

Stosowanie tetracyklin, w tym doksycykliny, wiązano z występowaniem łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego (rzekomego guza mózgu) (patrz punkt 4.8). Mogą mu towarzyszyć następujące objawy: bóle głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, utrata wzroku, nudności, wymioty, szumy uszne, ból pozagałkowy, światłowstręt. W badaniu dna oka może zostać wykryty obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe jest zwykle odwracalne po zakończeniu leczenia. Odnotowano jednak przypadki trwałej utraty wzroku. Jeśli podczas leczenia wystąpią zaburzenia widzenia, wskazana jest natychmiastowa konsultacja okulistyczna.

Ponieważ zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego może się utrzymywać przez kilka tygodni po zaprzestaniu leczenia, pacjentów należy regularnie monitorować do czasu stabilizacji ich stanu. Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z doksycykliną, ponieważ izotretynoina może również powodować łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (rzekomy guz mózgu).

Tetracykliny mogą powodować zaostrzenie toczenia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) (patrz punkt 4.8).

Tetracykliny mogą wpływać na krzepliwość krwi (powodując wydłużenie czasu protrombinowego). Dlatego tetracykliny należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

W przypadku długotrwałego leczenia należy okresowo monitorować parametry czynności narządów. Obejmuje to badania czynności układu krwiotwórczego, nerek i wątroby.

W przypadku stwierdzenia wartości powyżej normy leczenie należy przerwać.

Po długotrwałym podawaniu tetracyklin opisywano występowanie mikroskopijnych, brązowo-czarnych przebarwień tarczycy. W pojedynczym przebadanym przypadku nie odnotowano zaburzeń czynności tarczycy.

Podczas długotrwałego stosowania tetracyklin może wystąpić niedobór witaminy B z powodu niszczenia produkujących ją bakterii.

U niektórych pacjentów z zakażeniami krętkami może wystąpić reakcja Jarischa-Herxheimera wkrótce po rozpoczęciu leczenia doksycykliną. Należy uspokoić pacjenta, informując, że jest to zazwyczaj samoograniczająca się konsekwencja leczenia zakażeń krętkami za pomocą antybiotyku.

Produkt leczniczy Dopsytar zawiera acetylocysteinę (50 mg w jednej ampule).

Acetylocysteina w dużych dawkach działa mukolitycznie oraz przeciwzakrzepowo i hamująco na płytki krwi. Ilość acetylocysteiny w produkcie Dopsytar jest klinicznie dopuszczalna, jednak jeśli jest on stosowany w skojarzeniu z lekiem mukolitycznym, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu jego dawki.

Ponadto w przypadku długotrwałego leczenia doksycykliną i (lub) jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych należy okresowo monitorować parametry krzepnięcia krwi (większość opisanych w piśmiennictwie przypadków krwawień związanych z acetylocysteiną dotyczyła pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe, głównie pochodne kumaryny).

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

Doksycyklina może wydłużać czas protrombinowy, dlatego jej jednoczesne stosowanie nasila działanie leków przeciwzakrzepowych. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Ponieważ leki bakteriostatyczne mogą wpływać na bakteriobójcze działanie antybiotyków beta-laktamowych, takich jak penicyliny, zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania doksycykliny z antybiotykami beta-laktamowymi.

Induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, barbiturany, karbamazepina, prymidon, fenytoina, a także przewlekłe nadużywanie alkoholu, mogą przyspieszać metabolizm doksycykliny w wątrobie, tym samym skracając jej okres półtrwania. Może to prowadzić do subterapeutycznych stężeń doksycykliny. Należy rozważyć zwiększenie dawki dobowej doksycykliny.

Opisywano, że jednoczesne stosowanie tetracyklin i metoksyfluranu powoduje śmiertelne uszkodzenie nerek.

Stosowanie tetracyklin wiązało się ze zmniejszeniem stężenia estriolu w osoczu u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Może to prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego, i w rzadkich przypadkach do ciąży.

Jednoczesne stosowanie tetracyklin i doustnych środków antykoncepcyjnych może prowadzić do zmniejszenia skuteczności tych ostatnich.

Doksycyklina może powodować zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu; należy je ściśle monitorować podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Wykazano, że doksycyklina nasila hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi i w razie konieczności zmniejszyć dawki pochodnych sulfonilomocznika.

W przypadku podawania doksycykliny krótko przed rozpoczęciem, w trakcie lub po zakończeniu okresów leczenia retinoidami (np. acytretyną, izotretynoiną) istnieje możliwość nasilenia działania tych leków, co prowadzi do odwracalnego zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego (nadciśnienia śródczaszkowego). Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Tetracykliny zaburzają wyniki oznaczeń glukozy w moczu.

Wpływ na badania laboratoryjne: może wystąpić fałszywie podwyższone stężenie katecholamin w moczu z powodu interferencji z testem fluorescencyjnym.

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

##### Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Dopsytar jest przeciwwskazane u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Ryzyko to jest szczególnie istotne w drugim i trzecim trymestrze ciąży, ponieważ stosowanie leków z grupy tetracyklin w okresie rozwoju zębów (ostatnia połowa okresu ciąży; okres niemowlęcy i dziecięcy do ukończenia 8 lat) może spowodować trwałe przebarwienia zębów (żółto-szaro-brązowe). To działanie niepożądane występuje częściej podczas długotrwałego stosowania tych leków, ale obserwowano je również po powtarzanych krótkotrwałych okresach leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.3).

U kobiet stosujących doksycyklinę w pierwszym trymestrze ciąży nie stwierdzono dotychczas zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, co ustalono na podstawie dużej liczby ciąż. Tetracykliny podawane w drugim i ostatnim trymestrze ciąży powodują trwałe przebarwienia zębów mlecznych potomstwa i mogą opóźniać wzrost kości. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, ale nie wykazano działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Dopsytar w pierwszym trymestrze ciąży.

##### Karmienie piersią

Doksycyklina jest przeciwwskazana u kobiet karmiących piersią. Tetracykliny przenikają do mleka ludzkiego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią przez kobiety leczone tetracyklinami teoretycznie możliwe są takie działania, jak przebarwienie zębów i spowolnienie wzrostu kości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### Płodność

Doustne podawanie doksycykliny samcom i samicom szczurów rasy Sprague-Dawley wywierało niekorzystny wpływ na płodność i zdolności rozrodcze (patrz punkt 5.3).

Nie ustalono wpływu doksycykliny na płodność u ludzi.

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

Produkt leczniczy Dopsytar wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku sporadycznych zawrotów głowy, niewyraźnego widzenia lub podwójnego widzenia nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Do oceny działań niepożądanych zastosowano następujące kategorie częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

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

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

| Klasyfikacja układów i narządów            | Często                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Niezbyt często | Rzadko                                                                                                                         | Częstość nieznana                                         |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  | zapalenie pochwy, kandydoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                                                                                                                                |                                                           |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                | niedokrwistość hemolityczna, neutropenia, małopłytkowość, eozynofilia                                                          | wydłużenie czasu protrombinowego (patrz punkty 4.4 i 4.5) |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  | nadwrażliwość (w tym wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna, obrzęk naczynioruchowy, zaostrzenie tocznia rumieniowego układowego (patrz punkt 4.4), zapalenie osierdzia, choroba posurowicza, płamica Schönleina-Henocha, niedociśnienie tętnicze, duszność, tachykardia, obrzęki obwodowe, pokrzywka) |                | zespół DRESS (reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi), reakcja Jarischa-Herxheimera (patrz punkt 4.4) <sup>c</sup> |                                                           |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                | brązowo-czarne przebarwienia tarczycy (po długotrwałym podawaniu patrz punkt 4.4)                                              |                                                           |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                | zmniejszenie łaknienia                                                                                                         | porfiria                                                  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         | ból głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                | łagodne nadciśnienie śródczaszkowe <sup>a</sup> , uwypuklenie ciemiaczka <sup>a</sup> , obrzęk opon mózgowo-                   |                                                           |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Często                                                                                                                    | Niezbýt często                                     | Rzadko                                                                                                                                                                                                                                                 | Częstość nieznana                                                               |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                                                                                           |                                                    | rdzeniowych z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                           |                                                                                 |
| Zaburzenia ucha i błędnika                        |                                                                                                                           |                                                    | szumy uszne                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                 |
| Zaburzenia oka                                    |                                                                                                                           |                                                    | zaburzenia widzenia <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                 |
| Zaburzenia serca                                  |                                                                                                                           |                                                    | zapalenie osierdzia                                                                                                                                                                                                                                    | częstoskurcz                                                                    |
| Zaburzenia naczyniowe                             |                                                                                                                           |                                                    | uderzenia gorąca                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                 |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | nudności/wymioty, świąd odbytu, czarny język, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie odbytu i narządów płciowych | dyspepsja (zgaga/zapalenie błony śluzowej żołądka) | rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (z nadmiernym namnażaniem się <i>Clostridioides difficile</i> , patrz punkt 4.4), zapalenie jelit (w tym gronkowcowe zapalenie jelit), zapalenie trzustki, dysfagia, ból brzucha, biegunka, zapalenie języka | hipoplazja szkliwa, przebarwienia zębów <sup>b</sup> , zaburzenia rozwoju zębów |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              |                                                                                                                           |                                                    | hepatotoksyczność (z przemijającym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych), zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka, niewydolność wątroby                                                                                      |                                                                                 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | nadwrażliwość na światło, wysypka plamisto-grudkowa i rumień                                                              |                                                    | toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, utrwalona wysypka polekowa, przebarwienia skóry <sup>d</sup> , onycholiza                                                       |                                                                                 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | nieprawidłowy rozwój kości                                                                                                |                                                    | bóle stawów, bóle mięśni, zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego                                                                                                                                                                                |                                                                                 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                                                                                                                           |                                                    | zwiększone stężenie mocznika we krwi                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                 |



| Klasyfikacja układów i narządów             | Często             | Niezbyst często | Rzadko | Częstość nieznana |
|---------------------------------------------|--------------------|-----------------|--------|-------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | podrażnienie skóry |                 |        |                   |

<sup>a</sup> Tym działaniom niepożądanym mogą towarzyszyć dowolne z następujących objawów: bóle głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, utrata wzroku, mroczki przed oczami, nudności, wymioty, szумы uszne, ból pozagałkowy lub fotopsje. Wymienione objawy kliniczne, w tym bóle głowy lub zaburzenia widzenia, powinny sugerować możliwe rozpoznanie nadciśnienia śródczaszkowego. W przypadku podejrzenia wzrostu ciśnienia śródczaszkowego podczas leczenia tetracykliną produkt leczniczy należy odstawić, patrz punkt 4.4.

<sup>b</sup> Dzieci i młodzież, patrz punkt 4.4. Podczas stosowania doksycykliny u dorosłych zgłaszano odwracalne i powierzchowne przebarwienia zębów, ale częstość ich występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

<sup>c</sup> U pacjentów z zakażeniami krętkami leczonymi doksycykliną.

<sup>d</sup> Podczas przewlekłego stosowania doksycykliny.

<sup>e</sup> Związane z łagodnym nadciśnieniem śródczaszkowym (rzekomy guz mózgu), patrz punkt 4.4.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Uszkodzenie wątroby z takimi objawami, jak m.in. wymioty, drgawki gorączkowe, żółtaczka, krwaki, smoliste stolce, azotemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wydłużenie czasu protrombinowego.

### Leczenie

Jeśli doksycyklina została przyjęta doustnie, po jej zażyciu przez pacjenta należy podać wodę, wywołać wymioty, wykonać płukanie żołądka (w przypadku dużych ilości; najlepiej w ciągu godziny od przyjęcia) i zastosować środek przeczyszczający. Należy podawać leki zobojętniające kwas żołądkowy w celu zmniejszenia wchłaniania, ale prawdopodobnie ich efekt będzie niewielki w przypadku doksycykliny. Hemodializa nie wpływa na eliminację doksycykliny. Leczenie powinno być objawowe, z uwzględnieniem utrzymywania równowagi wodno-elektrolitowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, tetracykliny

Kod ATC: J01AA02

#### Mechanizm działania

Doksycyklina hamuje syntezę białek bakteryjnych poprzez adhezję do podjednostki 30S rybosomu. Doksycyklina działa bakteriostatycznie na wiele drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych.

#### Mechanizm powstawania oporności

Oporność jest zazwyczaj zależna od obecności plazmidów lub transpozonów. Jej głównym mechanizmem jest zwiększone usuwanie (efluks) tetracykliny z komórki bakteryjnej. Odsetek szczepów opornych wśród gatunków naturalnie wrażliwych może podlegać dużym wahaniom lokalnym.

Wykazano, że niektóre szczepy *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* i *Enterococcus faecalis* są odporne na tetracykliny. Dlatego tetracyklin nie należy stosować w leczeniu zakażeń paciorkowcowych, chyba że potwierdzono wrażliwość drobnoustrojów. W przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych wywołanych przez paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A (również w profilaktyce ostrego reumatoidalnego zapalenia stawów) wskazane są inne leki.

#### Oporność krzyżowa

Oporność krzyżowa w grupie tetracyklin jest regułą.

#### Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla doksycykliny. Są one wymienione tutaj:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Częstość występowania oporności wśród wybranych drobnoustrojów może się różnić w zależności od położenia geograficznego i od czasu. Lokalne informacje na temat oporności nabytej są szczególnie przydatne w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli lokalna częstość występowania oporności jest na tyle duża, że poddaje w wątpliwość przydatność doksycykliny w leczeniu określonych zakażeń, może być konieczna konsultacja ze specjalistą.

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <u>Drobnoustroje zazwyczaj wrażliwe</u> |
| Bakterie tlenowe Gram-dodatnie:         |
| - <i>Bacillus cereus</i>                |
| - <i>Bacillus anthracis</i>             |
| - <i>Staphylococcus aureus</i>          |
|                                         |
| Bakterie tlenowe Gram-ujemne:           |
| - <i>Brucella spp.</i>                  |
| - <i>Haemophilus influenzae</i>         |
| - <i>Moraxella catarrhalis</i>          |
| - <i>Vibrio cholerae</i>                |
| - <i>Yersinia pestis</i>                |
|                                         |
| Inne:                                   |
| - <i>Borrelia burgdorferi</i>           |
| - <i>Bartonella spp.</i>                |

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| - <i>Burkholderia pseudomallei</i>                                                |
| - <i>Chlamydia trachomatis</i>                                                    |
| - <i>Chlamydophila pneumoniae</i>                                                 |
| - <i>Chlamydophila psittaci</i>                                                   |
| - <i>Coxiella burnettii</i>                                                       |
| - <i>Francisella tularensis</i>                                                   |
| - <i>Leptospira spp.</i>                                                          |
| - <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                                    |
| - <i>Rickettsia spp.</i>                                                          |
| - <i>Treponema pallidum</i>                                                       |
| - <i>Ureaplasma urealyticum</i>                                                   |
|                                                                                   |
| <u>Drobnoustroje, w przypadku których może wystąpić problem oporności nabytej</u> |
| Bakterie tlenowe Gram-dodatnie:                                                   |
| - <i>Enterococcus spp.</i>                                                        |
| - <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                 |
| Bakterie tlenowe Gram-ujemne:                                                     |
| - <i>Escherichia coli</i>                                                         |
| - <i>Klebsiella spp.</i>                                                          |
| - <i>Pasteurella multocida</i>                                                    |
|                                                                                   |
| Bakterie beztlenowe:                                                              |
| <i>Propionibacterium acnes</i>                                                    |
|                                                                                   |
| <u>Drobnoustroje z opornością wrodzoną</u>                                        |
| Bakterie tlenowe Gram-ujemne:                                                     |
| - <i>Acinetobacter spp.</i>                                                       |
| - <i>Proteus mirabilis</i>                                                        |
| - <i>Proteus vulgaris</i>                                                         |
| - <i>Pseudomonas spp.</i>                                                         |
| - <i>Serratia spp.</i>                                                            |

#### Inne informacje

W doświadczalnym badaniu na zwierzętach, w którym małpy Rhesus były narażone na wdychanie *Bacillus anthracis*, 9/10 zwierząt przeżyło eksperyment, gdy były leczone doksycykliną przez 30 dni dwa razy na dobę, począwszy od 1 dnia po ekspozycji. Gdy małpy Rhesus były leczone doksycykliną + szczepionką przeciwko wągliкови ludzkiemu podaną w dniach 1 i 15, wszystkie 9 zwierząt przeżyło eksperyment. Dane kliniczne dotyczące skuteczności doksycykliny w leczeniu wąglika u ludzi są niewystarczające. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z aktualnymi krajowymi i (lub) międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia wąglika.

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących skuteczności doksycykliny w leczeniu dżumy (wywoływanej przez *Yersinia pestis*) i tularemii (wywoływanej przez *Francisella tularensis*) u ludzi. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z aktualnymi krajowymi i (lub) międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia dżumy i tularemii.

Doksycyklina może być przepisywana jako doustna forma profilaktyki malarii. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z aktualnymi krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi stosowania chemioprophylaktyki malarii.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Produkt leczniczy Dopsytar jest podawany dożylnie, w związku z czym jego biodostępność wynosi 100%.

### Dystrybucja

Doksycyklina wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Objętość dystrybucji wynosi 1,6 L/kg. Doksycyklina dobrze dyfunduje do tkanek, ale słabo przenika przez barierę krew-mózg. W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych stężenie doksycykliny w płynie mózgowo-rdzeniowym wzrasta.

Doksycyklina kumuluje się w zębach i kościach (także u płodu). Doksycyklina przenika przez łożysko i jest wydzielana do mleka ludzkiego.

Jej stężenie we krwi płodu jest około 0,3 razy większe niż we krwi matki. Stężenie doksycykliny w płynie owodniowym jest około 0,3 razy większe niż we krwi matki. Stężenie w mleku ludzkim wynosi 30–40% stężenia w surowicy.

### Metabolizm

Główne szlaki metaboliczne doksycykliny nie zostały zidentyfikowane, ale induktory enzymów skracają okres półtrwania doksycykliny.

### Eliminacja

Okres półtrwania doksycykliny w osoczu wynosi około 20 godzin. Ponad 40% wchłoniętej dawki doksycykliny jest wydalane przez nerki w procesie filtracji kłębuszkowej. Ponadto jest wydalana z kałem, w którym wiąże się z jego treścią, tworząc nieaktywny kompleks.

Chociaż tylko niewielki procent dawki jest wydalany z żółcią, stężenia w żółci są zwykle 5–10 razy większe niż stężenia osiągnięte w osoczu.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie są znane specyficzne dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Wydalanie doksycykliny przez nerki wynosi około 40%/72 godziny u osób z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 mL/min) wartość tę można zmniejszyć do 1–5%/72 godziny. W badaniach wykazano, że nie ma istotnej różnicy okresu półtrwania doksycykliny w osoczu u osób z prawidłową czynnością nerek i ze znaczącym zaburzeniem czynności tych narządów, ponieważ zmniejszona eliminacja nerkowa jest równoważona przez zwiększoną eliminację jelitową.

Hemodializa nie wpływa na okres półtrwania doksycykliny.

#### *Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat)*

Jak wykazano w analizie farmakokinetyki populacyjnej (model PopPK) ograniczonych danych dotyczących zależności stężenia doksycykliny od czasu u dzieci po standardowym podaniu dożylnym i doustnym, obejmującej 44 dzieci (w wieku od 2 do 18 lat), allometrycznie skalowany klirens doksycykliny nie różnił się istotnie u dzieci w wieku od  $\geq 2$  do  $\leq 8$  lat (mediana [zakres] 3,58 [od 2,27 do 10,82] l/h/70 kg, N=11) i w wieku od  $> 8$  do 18 lat (3,27 [od 1,11 do 8,12] l/h/70 kg, N=33). W przypadku dzieci o masie ciała  $\leq 45$  kg klirens doksycykliny standaryzowany na masę ciała nie różnił się istotnie u dzieci w wieku od  $\geq 2$  lat do  $\leq 8$  lat (mediana [zakres] 0,071 [0,041 do 0,202] l/kg/h, N=10) i w wieku od  $> 8$  do 18 lat (0,081 [od 0,035 do 0,126] l/kg/h, N=8). Na podstawie bardzo ograniczonych danych dotyczących dzieci o masie ciała  $> 45$  kg nie obserwowano istotnych klinicznie różnic stężenia doksycykliny standaryzowanego na masę ciała między pacjentami w wieku od  $\geq 2$  lat

do  $\leq 8$  lat (0,050 l/kg/h, N=1) a pacjentami w wieku od  $>8$  lat do 18 lat (0,044 [od 0,014 do 0,121] l/kg/h, N=25). Nie zaobserwowano klinicznie istotnej różnicy klirensu między podawaniem doustnym i dożylnym w małej kohorcie dzieci i młodzieży, które otrzymywały wyłącznie postać doustną (N=19) lub dożylną (N=21).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach po podaniu wielokrotnym obejmują przebarwienia tarczycy i zwyrodnienie kanalików nerkowych. Działania te obserwowano, gdy ekspozycja była zbliżona do ekspozycji terapeutycznej u ludzi. Znaczenie kliniczne tych wyników nadal nie jest znane.

Doksycyklina nie wykazuje działania mutagennego i nie ma przekonujących dowodów na jej działanie klastogenne. W badaniu rakotwórczości na szczurach zaobserwowano zwiększoną częstość występowania łagodnych nowotworów gruczołu sutkowego (gruczolakowłókniaków), macicy (polipów) i tarczycy (gruczolaka z komórek C) u samic.

U szczurów doksycyklina w dawce 50 mg/kg mc./dobę powodowała zmniejszenie prędkości plemników wzdłuż linii prostej, ale nie wpływała na płodność samców i samic ani na morfologię plemników. Dawki większe niż 50 mg/kg mc./dobę wywierały niekorzystny wpływ na płodność i zdolności rozrodcze u szczurów. W badaniu toksyczności okołoporodowej i poporodowej u szczurów nie stwierdzono istotnych efektów w dawkach istotnych terapeutycznie. Wiadomo, że doksycyklina przenika przez łożysko, a dane literaturowe wskazują, że tetracykliny mogą mieć toksyczny wpływ (przebarwienia zębów i opóźnienie wzrostu płodu) na rozwijający się płód.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K-17  
Magnezu chlorek sześciowodny  
Acetylocysteina  
Etanoloamina  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego Dopsytar z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Do płynu infuzyjnego zawierającego produkt Dopsytar nie należy dodawać żadnych innych produktów leczniczych.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozcieńczeniu:

Zestawienie wyników badań zgodności farmaceutycznej uzyskanych dla doksycykliny 20 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji z rozcieńczalnikami:

| Rozcieńczalnik | Temperatura | Stężenie końcowe [mg/mL] | Opakowanie                    | Trwałość po rozpuszczeniu [godz.] |
|----------------|-------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 0,9% NaCl      | 25°C        | 1,0                      | PO<br>(worek polipropylenowy) | 24                                |
|                |             | 0,1                      |                               | 24                                |
| 5% glukoza     |             | 1,0                      |                               | 24                                |
|                |             | 0,1                      |                               | 8                                 |
| 10% glukoza    |             | 1,0                      |                               | 8                                 |
|                |             | 0,1                      |                               | 8                                 |
| 20% glukoza    |             | 1,0                      |                               | 2                                 |
|                |             | 0,1                      |                               | 24                                |
| 0,9% NaCl      | 5°C         | 1,0                      | PO<br>(worek polipropylenowy) | 24                                |
|                |             | 0,1                      |                               | 24                                |
| 5% glukoza     |             | 1,0                      |                               | 24                                |
|                |             | 0,1                      |                               | 24                                |
| 10% glukoza    |             | 1,0                      |                               | 24                                |
|                |             | 0,1                      |                               | 24                                |
| 20% glukoza    |             | 1,0                      |                               | 2                                 |
|                |             | 0,1                      |                               | 24                                |

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest użytkownik.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest pakowany w przezroczyste ampułki oranżowe o pojemności nominalnej 5 mL, wykonane ze szkła borokrzemowego I klasy hydrolitycznej, ze zwężoną szyjką otwartą termicznie, z nacięciem oznaczonym kropką (punkt OPC), oznakowane pojedynczym białym pierścieniem.

10 ampulek w tekturowym pudełku.

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

Infuzja dożylna

Przygotowanie: 100 mg doksycykliny (ampułka 5 mL) należy wymieszać ze 100 mL odpowiedniego roztworu do infuzji – 0,9% NaCl lub glukozy (5%, 10% lub 20%). Rozcieńczenie to daje stężenie 1 mg/mL.

Nie należy stosować roztworów o stężeniu mniejszym niż 0,1 mg/mL lub większym niż 1 mg/mL.

Produkt należy dodawać do roztworu do infuzji zawsze bezpośrednio przed infuzją.

Czas infuzji: patrz punkt 4.2.

Stabilność roztworu po przygotowaniu: patrz punkt 6.3 (tabela).

Przed użyciem roztwór należy ocenić wzrokowo. Roztwór powinien być przezroczysty i praktycznie wolny od cząstek stałych.

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

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

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

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

Pozwolenie numer:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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