

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxylan 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 115,4 mg doksütsükliinhüklaati, mis vastab 100 mg doksütsükliinile.

INN. *Doxycyclinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoosmonohüdraat 21,0 mg

Hüdrogeenitud riitsinusõli 3,3 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Kollane, ümar, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Doksütsükliinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: kroonilise bronhiidi ägenemine, kuseteede infektsioon, riketsioos, mükoplasmoos, klamüdioos, puukborrelioos, erlihhoos, koolera, taastuv tüüfus, süüfilis, kampülobakterioos, tulareemia, siberi katk, katk, akne, *rosacea* (roosvistrik).

Doksütsükliin ei sobi stafülokokk-, streptokokk- ja pneumokokkinfektsioonide raviks, sest resistentsus tekib kiiresti.

Kliiniliselt oluline toimespekter: *Actinomyces, Bacillus anthracis, Bartonella, Borrelia, Brucella, Campylobacter, Chlamydia, Erlichia, Haemophilus, Leptospira, Moraxella, Mycoplasma, Plasmodium, Propionibacterium acnes, Rickettsia, Treponema, Ureaplasma, Vibrio, Yersinia pestis*.
Uriinis saavutatavate kontsentratsioonide korral: *Escherichia coli, Klebsiella*.

Resistentseid tüvesid esineb: *Staphylococcus, Streptococcus*.

Peab järgima ametlike juhiseid antibakteriaalsete ravimite ratsionaalse kasutamise kohta.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja lapsed vanuses 12...18 aastat

Doxylan'i soovitatav annus ägeda infektsiooni raviks täiskasvanutele ja lastele vanuses 12...18 aastat on 200 mg esimesel ravipäeval (ühekordse annusena või annusteks jagatuna). Järgnevatel päevadel manustatakse säilitusannusena 100 mg üks kord ööpäevas. Raskete infektsioonide korral on annuseks 200 mg üks kord ööpäevas kogu ravikuuri vältel.

Lapsed vanuses 8...12 aastat (vt lõik 4.4)

Ägedate infektsioonide ravi doksütsükliiniga lastel vanuses 8...12 aastat peab olema hoolikalt kaalutletud ja on põhjendatud juhtudel, kui teised ravimid ei ole kättesaadavad, ei ole tõenäoliselt efektiivsed või on vastunäidustatud.

Sellistel juhtudel on annustamine ägeda infektsiooni raviks lastel järgmine:

- lastele kehakaaluga kuni 45 kg manustatakse esimesel ravipäeval 4,4 mg/kg kehakaalu kohta (ühekordse annusena või kaheks annuseks jagatuna), järgnevatel päevadel säilitusannusena 2,2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (ühekordse annusena või kaheks annuseks jagatuna). Raskete infektsioonide korral on annus 4,4 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas kogu ravikuuri vältel.
- lastele kehakaaluga üle 45 kg manustatakse täiskasvanutele soovitatud annuseid.

Lapsed alates sünnist kuni vanuseni 8 aastat

Doxylan on vastunäidustatud lastele vanuses kuni 8 aastat, sest ravimi kuhjumine organismis võib põhjustada hambaemali värvimuutust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Erijuhised

- Lyme'i tõbi (puukborrelioos, I staadium): 200 mg doksütsükliini üks kord ööpäevas, 10...20 päeva.
- *Ureaplasma urealyticum* põhjustatud suguelundite infektsioon meestel koos ebaselge infertiilsusega: 200 mg üks kord ööpäevas, 4 nädalat (peab ravima ka seksuaalpartnerit).
- Klamüüdia põhjustatud äge munandimanuse-munandipõletik: 200 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva.
- Süüfilis (I ja II staadium): 300 mg üks kord ööpäevas, vähemalt 10 päeva.
- Katku ennetamine ja sissehingamise tagajärjel tekkinud katku alternatiivne ravi:
 - täiskasvanutel: 100 mg kaks korda ööpäevas, 60 päeva;
 - lastel kehakaaluga kuni 45 kg: 2,2 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas, 60 päeva;
 - lastele kehakaaluga alates 45 kg manustatakse täiskasvanute annus.

Manustamisviis

Doxylan 100 mg tabletid tuleb sisse võtta söögi ajal koos rohke vedelikuga (välja arvatud piim ja piimatooted) püstiasesendis, et vähendada söögitoru ärritust ja haavandite teket. Doxylan'i võtmine koos söögiga ei mõjuta ravimi imendumist, kuid võib vähendada seedetrakti häirete teket.

Ravi kestus

Ravi kestus sõltub infektsiooni liigist, ajalisest kestusest ja kulust.

Ravi tuleb jätkata vähemalt 24...48 tundi pärast sümptomite ja palaviku taandumist. Kui Doxylan'iga ravitakse sellele tundlike streptokokkide põhjustatud infektsioone, peab ravi kestma vähemalt 10 päeva.

Nahahaigused, nt akne ja roosvistrikü ägedad vormid: 6 kuud ja enam.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei pea annust kohandama.

Dialüüsravi saavad patsiendid

Hemodialüüs ja peritoneaaldialüüs ei mõjuta Doxylan'i poolväärtusaega vereseerumis.

Kahjustatud maksatalitlusega patsiendid

Raske maksakahjustuse korral on Doxylan vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eakad

Andmeid farmakokineetika kohta eakatel ei ole.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste tetratsükliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Rasedus. Tetratsükliinide kasutamisega seotud riskid raseduse ajal on peamiselt seotud toimega hammaste ja luustiku arengule (kasutamist hammaste arenguperioodil vt lõik 4.4).
- Imetamine. Tetratsükliin eritub rinnapiima ja on seetõttu rinnapiimaga toitvatele emadele vastunäidustatud (kasutamist hammaste arenguperioodil vt lõik 4.4).
- Lastele vanuses kuni 8 aastat tohib doksütsükliini manustada ainult vältimatu näidustuse korral, kui teisi antibiootikume ei saa kasutada.
- Samaaegne ravi doksütsükliini ja isotretinoiiniga on vastunäidustatud koljusisese rõhu tõusu ohu tõttu (nn aju pseudotuumor; vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lapsed

Tetratsükliinide rühma ravimite kasutamine hammaste arenguperioodil (raseduse teine pool, imiku- ja lapseiga kuni vanuseni 8 aastat) võib põhjustada hammaste püsivat värvuse muutust (kollakas-hallikaspruun). See kõrvaltoime tekib sagedamini pikaajalise kasutamise korral, kuid on täheldatud ka korduvate lühiajaliste ravikuuride järgselt. Teatatud on ka hambaemali hüpoplaasiast. Lastel vanuses kuni 8 aastat tohib doksütsükliini kasutada ainult raskete või eluohtlike infektsioonide (nt kaljumäestiku tähniline palavik, *Rocky Mountain spotted fever*) raviks, kui oodatav kasu ületab riskid ja puudub alternatiivne ravi.

Ehkki jäävhammaste värvuse muutuse oht lastel vanuses 8...12 aastat on harv, peab ka neil doksütsükliini kasutamine olema hoolikalt kaalutletud ja on põhjendatud juhtudel, kui teised ravimid ei ole kättesaadavad, ei ole tõenäoliselt efektiivsed või on vastunäidustatud.

Üldine

Võimalik on ristallergia tetratsükliinide rühma antibiootikumide vahel.

Doxylan'i terapeutiliste täisannustega ravitud imikutel on teatatud väljasopistuvast lõgemest ning täiskasvanutel koljusisese rõhu tõusust (peavalu, iiveldus, oksendamine, võimalik papillödeem). Pärast ravi lõpetamist need seisundid taandusid kiiresti.

Tetratsükliinid, k.a doksütsükliin, võivad põhjustada ülitundlikkust valgusele ning patsiente peab enne ravi alustamist sellest teavitama. Ravi ajal peab vältima ultraviolettkiirgust nahale ning nahaärrituse tekkimisel tuleb ravi katkestada.

Patsientidel, kellele manustati tetratsükliinrühma ravimeid kapslite või tablettidena, on teatatud ösofagiidist ja söögitoru haavanditest. Enamik neist patsientidest võttis ravimit vahetult enne magamaminekut. Maolimaskesta ärrituse korral tuleb Doxylan'i võtta koos toiduga.

Tetratsükliinrühma ravimite, k.a doksütsükliini, suukaudsel ja parenteraalsel manustamisel on harva täheldatud kõrvalekaldeid maksatalitluse laboratoorseses näitajates.

Antibiootikumide manustamisel on võimalik mittetundlike mikroorganismide, nt seente, vohamine. Patsiente tuleb pidevalt jälgida ja resistentsuse või valikulise vohamise korral vahetada antibiootikumi.

Pikaajalise ravi korral võib tekkida B-vitamiini vaegus.

Pikaajalise ravi ja suurte annuste korral on soovitatav jälgida maksa- ja neerutalitluse näitajaid ning vererakkude arvu.

Kui suguhaigust ravides on kahtlus kaasuvale süüfilisele, tuleb teha asjakohased diagnostilised uuringud (k.a pimevälja mikroskoopia). Igakuiseid seroloogilisi uuringuid peab tegema vähemalt neli kuud.

Ägeda alkoholismi korral või samaaegsel ravil ensüümindutseerivate ravimitega (barbituraadid, fenütoiin, karbamasepiin jt) tuleb ravi Doxylan'iga hoolikalt jälgida (poolväärtusaja võimalik lühenemine vereseerumis; vt lõik 4.5).

Ravi ajal Doxylan'iga võib suukaudsete rasestumisvastaste ravimite toime nõrgeneda. Seetõttu tuleb kasutada muud efektiivset, ohutut ja mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit.

Südameglükosiididega püsiravi saavate patsientide ravil tetratsükliinrühma ravimitega peab olema tähelepanelik üleannustamise sümptomite suhtes ja vajadusel annust vastavalt kohandama. Patsiente, kes ravi ajal tetratsükliinrühma ravimiga võtavad digoksiini väiksemas annuses, peab jälgima ka pärast ravi lõpetamist tetratsükliinrühma ravimiga ja vajadusel kohandama annust (vt lõik 4.5).

Peaaegu kõikide antibakteriaalsete ravimite, k.a doksütsükliini puhul on teatatud *Clostridium difficile* põhjustatud kõhulahtisusest, mille raskusaste võib varieeruda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainete kahtlustab soole normaalset mikrofloorat, põhjustades *Clostridium difficile* vohamist.

Clostridium difficile toodab A- ja B-toksiine, mis aitavad kaasa kõhulahtisuse tekkele. Kõikidel patsientidel, kellel antibakteriaalse ravi ajal tekib kõhulahtisus, peab kahtlustama *Clostridium difficile* osalust.

Raske ja püsiva kõhulahtisuse korral tuleb ravi Doxylan'iga viivitamatult katkestada ja rakendada asjakohast ravi (nt vankomütsiin suu kaudu 250 mg 4 korda ööpäevas). Peristaltikat pärssivad ravimid on vastunäidustatud.

Mõnel spiroheetide põhjustatud infektsiooniga patsiendil võib peatselt pärast ravi alustamist doksütsükliiniga tekkida Jarisch-Herxheimer'i reaktsioon. Patsiente tuleb teavitada, et see on spiroheetinfektsiooni antibakteriaalse ravi tagajärg, mis tavaliselt möödub ise.

Doxylan sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoos-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit manustada.

Doxylan sisaldab polüoksüülhüdrogeenitud riitsinusõli, mis võib põhjustada seedehäireid ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Imendumine. Doxylan'i imendumist pärssivad piim ja piimatooted, antatsiidid või teised alumiiniumi, kaltsiumi, magneesiumi katioone sisaldavad ravimid, samuti vismutisoolasid või rauda sisaldavad ained ning neid ei tohi manustada samaaegselt. Sama kehtib katioonvaikude (kolestüramiin, kolestipool) samaaegse manustamise kohta. Doxylan'i tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne nimetatud ravimite ja piimatoodete manustamist.

Biotransformatsioon. Pikaajaline ravi maksaensüüme indutseerivate ravimitega (karbamasepiin, fenütoiin, barbituraadid, fenobarbitaal, primidoon, rifampitsiin) ja krooniline alkoholism võivad kiirendada Doxylan'i lõhustamist maksas ja vähendada kontsentratsiooni vereplasmas (vt lõik 4.4).

Koagulatsioon. Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi varfariini ja Doxylan'iga, on teatatud protrombiiniaja pikenemisest. Tetratsükliinid vähendavad protrombiini aktiivsust ja seetõttu võimendub antikoagulantide toime. Vajadusel tuleb vähendada samaaegselt manustatava antikoagulandi annust.

Doxylan võib võimendada suukaudsete suhkurtõveravimite hüpopglükeemilist toimet.

Suukaudsete rasestumisvastaste ravimite toime võib nõrgeneda samaaegsel ravil tetratsükliinrühma ravimitega (vt lõik 4.4).

Tetratsükliinid võivad pärssida tungaltera alkaloidide lõhustumist maksas (üksikjuhtudel on võimalik tungalteramürgistus).

Doxylan'i ei tohi manustada koos teiste võimalike nefrotoksiliste ainetega, sest see võib kahjustada neere.

Doksütsükliini ei tohi kombineerida penitsilliini või tsefalosporiinidega, sest nende efektiivsus võib väheneda.

Metotreksaadi toksilisus võib samaaegsel ravil tugevneda.

Samaaegne ravi Doxylan'i ja tsüklosporiiniga võib tugevdada immunosupressandi toksilist toimet.

Doxylan'i ei tohi manustada vahetult enne, samaaegselt või pärast akne ravi isotretinoiini ja teiste retinoididega. Need ravimid võivad harva põhjustada koljusisese rõhu tõusu (*pseudotumor cerebri*).

Samaaegne ravi südameglükosiididega (digoksiin) võib aeglustada digoksiini biotransformatsiooni sooltes ja põhjustada kontsentratsiooni tõusu vereplasmas, mille tulemusena tekib digoksiinimürgistus (iiveldus, oksendamine, pööritustunne, jõuetus, arütmia, vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi Doxylan'i ja teofülliiniga suurendab seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedust. Vajadusel kohandada annust.

Mõju laboratoorsetele uuringutele. Uriini suhkruisalduse määramisel vasksulfaadi meetodil (Benedict) või oksüdatsioonimeetodil võib saada valepositiivse või valenegatiivse tulemuse. Tulenevalt mõjust fluorestsentsuuringule võib uriini katekoolamiinide sisaldus olla ekslikult liiga kõrge.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Doxylan ei mõjuta fertiilsust.

Rasedus

Doksütsükliin on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud. Doxylan võib põhjustada hambaemali värvimuutust ja lootel luustiku kasvu ajutist pidurdumist. Maksakahjustus tekib raseduse ajal sagedamini.

Imetamine

Tetratsükliinid, k.a Doxylan, erituvad rinnapiima ja on vastunäidustatud imetavatele naistele. Ravi ajal võib olla vajalik rinnapiim väljutumine ja hävitamine.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnel patsiendil on Doxylan'i manustamisel aeg-ajalt tekkinud lühinägelikkus. Autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissageduskategooriad:

- väga sage: $\geq 1/10$;
- sage: $\geq 1/100$, $< 1/10$;
- aeg-ajalt: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;
- harv: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$;
- väga harv: $< 1/10\ 000$;
- teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Tetratsükliinidega, sh doksütsükliiniga, ravitud patsientidel on täheldatud järgnevaid kõrvaltoimeid:

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Ravi ajal doksütsükliiniga võib tekkida *Candida* kolonisatsioon nahal ja limaskestadel (eriti genitaaltraktis ja suu ning soole limaskestal) koos põletikunähtudega suu ja neelu limaskestal (glossiit, stomatiit), ägeda vulvovaginiidina naistel ning sügelemisega anaalpiirkonnas.

Vere- ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: hüübimishäired

Harv: hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, eosinofiilia, leukotsütoos, atüüpilised lümfotsüüdid ja granulotsüütide toksiline granulatsioon, lümfotsütopeenia, lümfoadenopaatia.

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaktiline šokk, anafülaksia, anafülaktoidne reaktsioon, anafülaktoidne purpur, hüpotensioon, angioneurotiline turse, süsteemse erütematoosse luupuse ägenemine, astma, düspnoe, seerumihaigus, perifeerne turse, urtikaaria, ravimlööve genitaalidel ja teistel kehaosadel.

Teadmata: Jarisch-Herxheimer'i reaktsioon (vt lõik 4.4).

Endokriinsüsteemi häired

Pikaajalise ravi korral tetratsükliinidega on teatatud kilpnäärmekeoe värvumisest pruunikasmustaks mikroskoopilises uuringus. Kilpnäärme talitluse kõrvalekaldeid ei ole kirjeldatud.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: anoreksia.

Psühhiaatrilised häired

Harv: rahutus, ärevus.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peavalu.

Harv: koljusise rõhu tõus täiskasvanud patsientidel (*pseudotumor cerebri*; sümptomiteks võivad olla peavalu, iiveldus, oksendamine, papillödeem ja nägemishäired, nt diploopia), paresteesia, lõhna- ja maitsetundlikkuse häire või kadu.

Väga harv: krambid.

Silma kahjustused

Väga harv: mööduv müopia.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus.

Südame häired

Harv: tahhükardia, perikardiit.

Vaskulaarsed häired

Harv: nahaõhetus.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, meteorism, steatorröa.

Aeg-ajalt: oksendamine, diarröa, glossiit, farüingiit, stomatiit, hääle karedus, mustad karvad keelel.

Harv: kõhuvalu, düsfaagia, düspepsia, enterokoliit, pseudomembranoosne koliit, *C. difficile* põhjustatud diarröa, ösofagiit ja söögitoru haavandid seoses kapslite või tablettide manustamisega.

Teadmata: hammaste värvuse muutumine. Doksütsükliini kasutamisel on teatatud jäävhammaste mööduvast ja pindmisest värvuse muutumisest.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksatalitluse laboratoorsete näitajate kõrvalekaldeid, hepatiit, maksa toksiline kahjustus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve, sh makulopapuloosne ja erütematoosne, otsese päikesevalguse käes viibimine võib vallandada valgustundlikkusreaktsiooni nahal, sh erüteem, nahaturse ja villide teke, harva on esinenud küünte irdumist ja värvimuutust (vt lõik 4.4).

Harv: multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekroolüüs.

Lihaskoe, ja sidekoe kahjustused

Harv: artralgia ja müalgia.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: hematuuria

Harv: kusiha sisalduse tõus veres.

Väga harv: neerukahjustus, nt interstitsiaalne nefriit, äge neerupuudulikkus ja anuuria.

Lapsed

Aeg-ajalt: ajutine luulise kasvu pidurdumine, kui kasutatakse raseduse ajal ja lastel vanuses kuni 8 aastat, pöörduv hambaemali värvimuutus, kui kasutatakse hammaste moodustumise perioodil.

Harv: imikutel väljasopistuv lõge (ravi lõpetamisel seisund taandub kiiresti).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suukaudsel üleannustamisel tuleb Doxylan'i imendumata jäägid siduda mitteimenduvateks kelaatkompleksideks, manustades antatsiide või kaltsiumi-, magneesiumisooli.

Maoloputus ei ole soovitatav sageli tekkivate kõrvaltoimete tõttu (nt hüpoksia, arütmia, mao perforatsioon, kõrispasm, elektrolüütide tasakaaluhäire või maosisu aspireerimine).

Doksütsükliin ei ole piisavalt dialüüsiv, mistõttu hemodialüüs ega peritoneaaldialüüs ei ole üleannuse raviks efektiivsed.

Suurel üleannustamisel võib tekkida maksakahjustus, millega võib kaasneda pankreatiit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, tetratsükliinid.

ATC-kood: J01AA02

Toimemehhanism

Doksütsükliin on oksütetratsükliini derivaat ja kuulub laia toimespektriga antibiootikumide rühma.

Doksütsükliin pärsib bakterite kasvu, mõjutades valgusünteesi, ning on bakteriostaatilise toimega.

Gramnegatiivsete bakterite resistentsus tetratsükliinile tekib kanaleid moodustavaid proteiine kodeerivate geenide otsese mutatsiooni või proteiinkanalite avaldumist vähendava regulatsiooni tulemusel, mistõttu tetratsükliini pääs bakterirakku väheneb. Grampositiivsete bakterite resistentsuse tekkemehhanismideks on tetratsükliinide aktiivne väljavool ja ribosoomide kaitse. Nii tekib üldine ristresistentsus tetratsükliinrühma antibiootikumidele.

Tundlikud liigid

Aeroobsed grampositiivsed liigid: *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*

Aeroobsed gramnegatiivsed liigid: *Branhamella catarrhalis*, *Brucella*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Campylobacter fetus*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Rickettsia*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia pestis*

Anaeroobsed liigid: *Actinomyces*, *Clostridium*, *Propionibacterium acnes*

Muud: *Bartonella bacilliformis*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia duttonii*, *Chlamydia*, *Francisella tularensis*, *Leptotrichia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Plasmodium falciparum* (klorokviinile resistentsed tüved), *Ureaplasma urealyticum*

Liigid, mille omandatud resistentsus võib osutada problemaatiliseks

Aeroobsed gram-positiivsed liigid: *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

Aeroobsed gram-negatiivsed liigid: *Acinetobacter*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella*

Anaeroobsed liigid: *Bacteroides*, *Fusobacterium species*

Teised: *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*

Resistentsed liigid

Aeroobsed grampositiivsed liigid: *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*

Tundlikkuse lävendväärtused

Doxylan'i soovituslikud minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (µg/ml) on järgmised: tundlik 4, mõõdukas 8, resistentsus >16.

Resistentsuse esinemissagedus võib varieeruda geograafiliselt ja olla ajutine teatud liikide suhtes. Eelistada tuleks olemasolevat kohalikku teavet resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravis.

Vajadusel konsulteerida erialaspetsialistiga kui kohapeal on resistentsuse esinemissagedus kõrge ja Doxylan ei ole näidustatud vähemalt teatud infektsioonide raviks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Doksütsükliin imendub suukaudse manustamise järgselt peaaegu täielikult ja toit ei mõjuta imendumist. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas on mõõdetav ligikaudu 2 tundi pärast manustamist.

Jaotumine

Doxylan jaotub laialdaselt kudedes, läbib platsentabarjääri ja eritub rinnapiima, kuid hematoentsefaalbarjääri läbib halvasti. Koguneb maksa kaudu sappi ja imendub tagasi soolestikust. Seondub vereplasmas valkudega 82%.

Biotransformatsioon

Doxylan ei biotransformeeru. Eritub sapiga, Doxylan inaktiveerub kelaatide moodustumisega sooles.

Eritumine

Normaalse neerutalitluse korral või kui kreatiniinikliirens on kuni 75 ml/min, eritub 72 tunni jooksul neerude kaudu 40% suu kaudu manustatud annusest; kui kreatiniinikliirens on väiksem kui 10 ml/min, siis 1%...5%. Sapiga eritub 2%...3% ja ülejäänud eritub inaktiivse metaboliidina. Eritumise poolväärtusaeg on 18...22 tundi ning raske neerupuudulikkus ja hemodialüüs ei mõjuta seda märkimisväärselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Võimalikku kantserogeensust ei ole pikaajalistes uuringutes hinnatud. Oksütetratsükliini (neerupealiste ja hüpofüüsi kasvajad) ja minotsükliini (kilpnäärme kasvajad) kohta on tõendeid, et need on rottidele kantserogeensed.

Doxylan'i mutageensust ei ole uuritud. Antibiootikumidega (tetratsükliin, oksütetratsükliin) on saadud positiivseid tulemusi *in vitro* uuringutes imetajate rakuliinidega.

Doxylan'i toimet fertiilsusele ja reproduktsioonile on hinnatud rottidel annusevahemikus 50...500 mg/kg kehakaalu kohta. Annus 50 mg/kg kehakaalu kohta vähendas spermatoosidide liikuvust. Ei tuvastatud toimet isaste või emaste fertiilsusele või sperma morfoloogiale. Annusega 500 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas täheldati toksilisust emasloomal, millega kaasnes hingamiskahina valjenemine, kõhulahtisus, mööduv kehakaalu langus ja söögiisu langus sünnituse järgselt ning gestatsiooniperioodi vähene pikenemine. Annused kuni 100 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas ei põhjustanud toksilisust emasloomadel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos,
naatriumtärklisglükolaat,
hüdrogeenitud riitsinusõli,
laktoosmonohüdraat,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
magneesiumstearaat,
maisitärklis.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alu-blisterpakendis 5, 10 või 1000 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend ja hävitamise juhend

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma GmbH,
Schlossplatz 1,
8502 Lannach,
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

282099

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2018