

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxycyclin STADA, 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 104,1 mg doksütsükliinmonohüdraati, mis on ekvivalentne 100 mg doksütsükliinile.

Teadaolevat toimet omav abiaine: naatrium.

INN. *Doxycyclinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Ümmargused kaksikkumerad tabletid, värvusega kahvatukollakas-rohelisest kuni kahvatu hallikas-pruunini, võimalike tumedate täppidega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Doksütsükliinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid täiskasvanutel ja üle 8-aastastel lastel:

kroonilise bronhiidi ägenemine, kuseteede infektsioon, riketsioos, mükoplasmoos, klamüdioos, puukborrelioos, erlihhioos, koolera, taastuv tüüfus, süüfilis, kampülobakterioos, tulareemia, siberi katk, katk, akne, rosacea.

Kliiniliselt oluline toimespekter. *Actinomyces, Bacillus anthracis, Bartonella, Borrelia, Brucella, Campylobacter, Chlamydia, Erlichia, Haemophilus, Leptospira, Moraxella, Mycoplasma, Propionibacterium acnes, Rickettsia, Staphylococcus* (esineb resistentsid tüvesid), *Streptococcus* (esineb resistentsid tüvesid), *Treponema, Ureaplasma, Vibrio, Yersinia pestis*.

Uriinis saavutatavate kontsentratsioonide korral: *Escherichia coli, Klebsiella*.

Märkus. Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid.

Infektsioone, mille bakterioloogiline test näitab tekitajaks stafülokoki, streptokoki või pneumokoki, ei tohi ravida doksütsükliiniga, sest need mikroorganismid kalduvad olema inadekvaatselt tundlikud või resistentsed selle suhtes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kui ei ole teisiti määratud, kehtivad järgmised annused:

Noorukid, kes kaaluvad rohkem kui 50 kg ning täiskasvanud kaaluga vähem kui 70 kg peavad võtma kaks tabletti (200 mg doksütsükliini) esimesel ravipäeval ning järgnevatel päevadel ühe tableti (100 mg doksütsükliini).

Raske infektsiooniga ja rohkem kui 70 kg kaaluvatel patsientidel on annuseks kaks tabletti (200 mg doksütsükliini) ööpäevas terve ravikuuri vältel.

Alates kaheksandast eluaastast (kui kehakaal on üle 50 kg) on annus 4 mg/kg esimesel ravipäeval ja 2 mg/kg järgnevatel päevadel.

Antud ravimvorm ei sobi toimeaine suure sisalduse tõttu lastele kehakaaluga vähem kui 50 kg.

Spetsiaalsed annustamissoovitused

Süüfilis (primaarne ja sekundaarne vorm penitsilliinallergiaga patsientidel):

- 300 mg (kolm tabletti) doksütsükliini ööpäevas (võib võtta ööpäevase üksikannusena) 15 päeva jooksul.

Nahahaigused, sealhulgas rasked infitseerunud *Acne vulgaris*'e ja *Rosacea* vormid:

- 100 mg (üks tablett) doksütsükliini ööpäevas vähemalt 12 nädalat.

Puukborrelioos ehk Lyme'i tõbi (I staadium):

- 200 mg (kaks tabletti) doksütsükliini ööpäevas vähemalt 3 nädala jooksul.

Manustamisviis ja ravi pikkus

Doxycyclin STADA-t peab võtma regulaarselt hommikuti hommikusöögi ajal või muu söögikorra ajal koos suure hulga vedelikuga (v.a piim). Ravimi võtmine söögi ajal vähendab seedetrakti ärritusnähtude tekkimise sagedust.

Samuti võib tabletid lahustada (näiteks neelamisraskuste korral) klaasitäies vees.

Ravi pikkus tavaliste bakteriaalsete infektsioonide korral sõltub haiguse kulust. Enamasti on piisav ravi pikkus 5...21 päeva.

Juhul kui doksütsükliiniga ravitakse mikrobioloogiliselt kinnitatud tundlikkusega β -hemolüütilise streptokoki poolt põhjustatud infektsiooni, peab ravi pikkus olema vähemalt 10 päeva, et vältida hiliste komplikatsioonide teket (reumaatiline palavik või glomerulonefriit).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, tetratsükliini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske maksafunktsiooni häire.
- Rasedus ja imetamine
- Alla 8-aastased lapsed

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mikrobioloogiliselt kinnitatud stafülokokk-, streptokokk- või pneumokokkinfektsioone ei tohi kõrge resistentsuse tõttu doksütsükliiniga ravida.

Doksütsükliini ei tohi määrata noorematele kui kaheksa-aastastele lastele, kuna kaltsiumortofosfaadi komplekside ladestumine enne dentifikatsiooni lõppu võib põhjustada hammaste püsivat värvimuutust ja emailidefekte, suurendades vastuvõtlikkust kaariesele; samuti võib ladestuste tõttu hilineda luude kasv kasvuplaatidel.

Päikesevalguse toimel võivad tekkida fotosensibilisatsioon tõttu fototoksilised reaktsioonid päikesele avatud kehapiirkondades (tugeva päikese põletuse sümptomitega, nagu nt punetus, turse, villide teke, värvi muutus), väga harva on haaratud ka küüned (küünete eraldumine, värvuse muutus). Seega ei ole soovitatav doksütsükliinravi ajal päevitada ega käia solaariumis.

Pikemaajalise ravi korral (st rohkem kui 21 päeva) peab regulaarselt kontrollima vere-, maksa- ja neerunäitajaid.

Mittetundlike mikroorganismide võimaliku ülekasvu tagajärjel võivad tekkida superinfektsioonid (kandidoos) - sellisel juhul peab rakendama sobivat ravi.

Raske ja püsiva kõhulahtisuse põhjusena tuleb arvestada ka antibiootikumist tingitud pseudomembranoosse koliidi võimalusega, mis võib olla eluohtlik. Sellisel juhul tuleb ravikuur viivitamatult katkestada ja rakendada vastavat ravi (nt vankomütsiini). Peristaltikat pärssivad ravimid on vastunäidustatud.

Mõnedel spiroheedi infektsiooniga patsientidel võib varsti pärast doksütsükliinravi alustamist tekkida Jarisch-Herxheimeri reaktsioon. Patsientidele tuleb kinnitada, et see on spiroheedi infektsiooni ravi tagajärg, mis möödub iseenesest.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksütsükliini imendumist seedetraktist võivad vähendada mõned kahe- ja kolmevalentsed katioonid nagu alumiinium, kaltsium (piim, piimatooted, kaltsiumi sisaldavad puuviljamahlad) ja magneesium antatsiidides, samuti rauapreparaadid, aktiivsüsi ja kolestüramiin. Seetõttu tuleb vastavaid aineid sisaldavaid ravimeid või toiduaineid tarvitada kaks-kolm tundi enne või pärast doksütsükliini manustamist.

Antibiootikum rifampitsiin, maksaensüüme indutseerivad barbituraadid ja teised krambivastased ained nagu karbamasepiin, difenüülhüdantoin ja primidoon ning krooniline alkoholi kuritarvitamine võivad kiirendada doksütsükliini metabolismi maksaensüümide induktsiooni kaudu. Tulenevalt sellest ei saavutata doksütsükliini terapeutilist kontsentratsiooni tavaliste annustega.

Doksütsükliin mõjutab järgnevate ravimite efektiivsust:

Doksütsükliin võib suurendada sulfonüüluurea (suukaudsete diabeediravimite) ja dikumarooli tüüpi antikoagulantide toimet. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida patsientide veresuhkru taset ja/või vere hüübimisnäitajaid ning ravimite annuseid vastavalt vähendada.

Samaaegsel manustamisel võib doksütsükliin suurendada immunosupressant tsüklosporiin A toksilist toimet.

Muud koostoimed

Potentsiaalselt nefrotoksilise metoksüfluraanesteesia kombineerimisel doksütsükliinraviga võib tekkida neerupuudulikkus.

Doksütsükliini ei tohi kasutada vahetult enne, samal ajal või pärast akne ravi isotretinoiiniga, kuna mõlemad ravimid võivad harvadel juhtudel põhjustada pöörduvat koljusisese rõhu tõusu (*pseudotumor cerebri*).

Doksütsükliini ja beetalaktaamantibiootikumide samaaegset manustamist tuleb vältida, kuna see võib viia antibakteriaalse aktiivsuse vähenemisele.

Teofüllüüni ja tetratsükliinide samaaegne kasutamine võib tõsta seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedust.

Doksütsükliini koostoimed

Ravim	Toimeefekt	Põhjus
Alumiinum Kaltsium (k.a. piim) Magneesium (nt. antatsiidides) Raud Kolestüramiin Aktiivsüsi	Doksütsükliini efektiivsuse vähenemine	Imendumise vähenemine komplekside tekkimise tõttu
Rifampitsiin Barbituraadid Karbamasepiin Difenüülhüdantoin Krooniline alkoholi kuritarvitamine	Doksütsükliini efektiivsuse vähenemine	Metabolismi kiirenemine ensüümide induktsiooni tõttu
Kumariini derivaadid Sulfonüüluurea	Verehüübivuse vähenemine või veresuhkru taseme alanemine	
Tsüklosporiin A	Tsüklosporiin A toksilise toime tugevnemine	
Metoksüfluraan	Võib põhjustada neerupuudulikkust	
Isotretinoiin	Suureneb risk <i>pseudotumor cerebri</i> tekkeks	
Penitsilliinid, tsefalosporiinid (ja teised β -laktaamantibiootikumid)	Penitsilliini/tsefalosporiini toime vähenemine	
Teofüllüün	Seedetrakti kõrvaltoimete esinemine	
Suukaudsed kontratseptiivid	Väheneb suukaudsete kontratseptiivide toime	
Glükoos ja valk uriinis Urobilinogeeni jäljed Katehoolamiinid	Häiritud kvalitatiivne ja kvantitatiivne määramine	

Tähelepanu:

Harvadel juhtudel võib hormonaalsete kontratseptiivide rasestumisvastane toime doksütsükliinravi ajal väheneda. Seetõttu on soovitatav lisaks kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Häired laboratoorsete analüüside tulemustes

Tetratsükliinide kasutamine võib põhjustada valesid tulemusi glükoosi, valgu, urobilinogeeni või katehoolamiinide sedastamisel uriinist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Doksütsükliin on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Rasedatel tõuseb tetratsükliinide kasutamisel maksakahjustuse tekkerisk.

Doksütsükliin läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima. Kontsentratsioon rinnapiimas on 30...40% ema plasmas olevast doksütsükliini sisaldusest.

Doksütsükliini ei tohi raseduse ja imetamise ajal nagu ka imikutele ja alla 8-aastastele lastele määrata, kuna ortofosfaadi komplekside ladestumine võib põhjustada hammaste värvuse muutust, hambaemaildefekte ja luude kasvu hilinemist lootel alates neljandast raseduskuust ning lastel kuni kaheksanda eluaastani.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

On teatatud üksikutest mööduvatest lühinägevuse (müoopia) juhtudest tetratsükliinravi ajal. Lühinägelikkus võib halvendada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Seedetrakti häired

Sageli ($\geq 1\% \dots < 10\%$) võib ravi ajal doksütsükliiniga täheldada seedetrakti sümptomeid nagu kõrvetised, ebamugavustunne maopiirkonnas, oksendamine, kõhupuhitus, steatorröa ja vähene kõhulahtisus. Nende kõrvaltoimete teket on teatud määral võimalik vähendada, manustades doksütsükliini söögikordade ajal või nende järgselt; ravimi imendumist seedetraktist see oluliselt ei mõjuta.

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\% \dots < 1\%$) on täheldatud suu ja/või neelu limaskesta põletikku, hääle kähedust, valu või raskusi neelamisel ja harva on esinenud karune keel.

Harv ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$): haavandiline ösofagiit, söögitoru haavandid
Väga harva ($< 0,01\%$) on patsientidel doksütsükliinravi ajal arenenud pseudomembranoosne koliit (vt. ka Vastumeetmed kõrvaltoimetele).

Närvisüsteemi häired

Harva ($\geq 0,1\% \dots < 0,1\%$) on esinenud koljusisese rõhu tõusu (*pseudotumor cerebri*), mis on taaspöörduv ravi lõpetamisel ning väljendub peavalu, iivelduse, oksendamise ning mõnedel patsientidel papilliödeemist tingitud nägemishäiretena.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\% \dots < 1\%$) esineb allergilisi reaktsioone doksütsükliinile. Fotosensibilisatsiooni tulemusena võib kokkupuude päikesevalgusega tekitada fototoksilisi reaktsioone päikesele avatud kehapiirkondades (põhjustades tugevale päikesepõletusele iseloomulikke sümptomeid nagu punetus, turse, villid, värvimuutus), harva ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$) on haaratud ka küüned (küünte lõdvenemine, eraldumine ja/või värvimuutus). Eelmainitu tõttu tuleks doksütsükliinravi ajal vältida päevitamist või solaariumis käimist.
Harv ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$): Stevensi-Johnsoni sündroom.

Vere- ja lümfisüsteemi häired

Harva ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$) on esinenud järgnevaid pöörduvaid hematoloogilisi muutusi: leukopeenia, leukotsütoos, trombotsütopeenia, aneemia, lümfopenia, lümfadenopaatia, atüüpilised lümfotsüüdid, granulotsüütide toksiline granulatsioon.

Maksa- ja sapiteede häired

Harv ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$): hepatotoksilisus, maksapuudulikkus, maksafunktsiooni häire, hepatiit, ikterus.

Üleannustamisel suureneb risk maksakahjustuse või pankreatiidi tekkeks. Raseduseaegne tetratsükliinide tarvitamine tõstab maksakahjustuse tekke ohtu.

Neeru- ja kuseteede häired

Tetratsükliinid võivad esile kutsuda nefrotoksilist kahjustust või süvendada juba olemasolevat neerufunktsiooni häiret (väljendub seerumi kreatiniini ja vere ureasisalduse tõusuna). Harvadel ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$) juhtudel on seoses doksütsükliini tarvitamisega kirjeldatud neerukahjustuse, nt. interstitsiaalne nefriit, äge neerupuudulikkus ja anuuria, teket.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\% \dots < 1\%$) on doksütsükliinravi ajal kirjeldatud allergilisi reaktsioone. Nendeks reaktsioonideks võivad olla generaliseerunud lööve, erüteem, urtikaaria, nahasügelus, multiformne erüteem, pöörduv lokaalne naha, limaskestade või liigeste turse (angioneurootiline ödeem), astma, anafülaktiline šokk, fikseerunud ravimist tingitud lööve genitaalidel ja muudel kehaosadel ning seerumtõvele sarnane reaktsioon palaviku, pea- ja liigesvaluga.

Harva ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$) võib esineda äge ülitundlikkusreaktsioon, mis avaldub näo- ja keeleturse, kõritursest tingitud hingamisteede stenoosi, tahhükardia, düspnoe, järsu vererõhu langusena kuni eluohtliku šokini ning südame seiskumisena. Selliste potentsiaalselt eluohtlike sümptomite ilmnemisel tuleb patsiendile koheselt osutada esmaabi (vt. ka Vastumeetmed kõrvaltoimetele).

Harvadel ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$) juhtudel on kirjeldatud doksütsükliinraviga ajalises seoses olevate tõsiste nahareaktsioonide teket koos eluohtlike süsteemsete nähtudega (eksfoliativne dermatiit, Lyell'i sündroom).

Tetratsükliinide grupis esineb täielik ristuv allergia.

Immuunsüsteemi häired

Harv ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$): ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS sündroom)

Teadmata esinemissagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) võib tekkida Jarisch-Herxheimeri reaktsioon (vt lõik 4.4)

Muud kõrvaltoimed

Ravi ajal doksütsükliiniga võib ilmneda *Candida* kolonisatsioon nahal ja limaskestadel (eriti genitaaltraktis ja suu ning soole limaskestal) koos põletikunähtudega suu ja/või neelu limaskestadel (glossiit, stomatiit), ägeda vulvovaginiidi ja sügelemisega analpiirkonnas.

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\% \dots < 1\%$) on alla kaheksa-aastaste laste ravimisel ilmnenuid pöördumatut hammaste värvimuutust ja emaildefekte ning luude kasvu pöörduvat pidurdumist.

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\% \dots < 1\%$) on kirjeldatud vere hüübimissüsteemi häireid ja hematuuriat.

Harva ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$) on kirjeldatud doksütsükliinraviga ajalises seoses olevaid paresteesia, tahhükardia, müalgia, aralgia, rahutuse ja ärevusseisundite juhtumeid.

Väga harva ($< 0,01\%$) on pärast doksütsükliini manustamist võimalik krambihoo teke.

Pärast doksütsükliini suukaudset manustamist on teatatud ühest epileptilise hoo tekkimisest ning pärast veenisest manustamist on epileptilise hoo teket kirjeldatud mitmel korral.

Harvadel ($\geq 0,01\% \dots < 0,1\%$) juhtudel on kirjeldatud lõhna- ja maitsetaju häirumist või kadu, mis on olnud pöörduvad vaid mõnel juhul ning ka siis mittetäielikult.

Erimärkused:

Ravimi pikaajaline kasutamine (rohkem kui 21 päeva) eeldab regulaarset vereanalüüside tegemist ning maksa- ja neerufunktsiooninäitajate kontrollimist.

Vastumeetmed kõrvaltoimetele

Pseudomembranoosne koliit

Sõltuvalt seisundist, mida doksütsükliiniga ravitakse, peab raviarst kaaluma doksütsükliinravi lõpetamist ning vajadusel viivitamata määrama sobiva ravi (spetsiaalsete kliiniliselt tõestatud efektiivsusega antibiootikumide/kemoterapeutikumide manustamine). Peristaltikat pidurdavad preparaadid on vastunäidustatud.

Rasked, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid (nt. anafülaksia)

Ravi doksütsükliiniga tuleb koheselt katkestada ning rakendada sobivaid esmaabivõtteid (nt antihistamiinikumid, kortikosteroidid, sümptomimeetikumid ning vajaduse korral kunstlik ventilatsioon).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Mürgistuse tunnused

Suukaudse doksütsükliini mitmekordse annuse ühekordne võtmine ei oma ägedat toksilist toimet. Ägedat doksütsükliini mürgistust ei ole siiani kirjeldatud. Siiski võib üleannustamist seostada maksa- ja neeruparenhüümi kahjustuste ning pankreatiidiga.

Üleannustamise ravi

Suukaudse doksütsükliini üleannustamise korral tuleb veel imendumata ravim siduda imendumatuteks kelaatkompleksideks, manustades antatsiide või magneesiumi või kaltsiumisooli. Doksütsükliinravi tuleb viivitamatult katkestada ning vajadusel rakendada sümptomaatilist ravi. Kuna doksütsükliin ei ole piisavalt dialüüsitav, on hemodialüüs või peritoneaaldialüüs ebaefektiivsed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Tetratsükliinid, ATC-kood: J01AA02

Toimemehhanism

Doksütsükliini toimemehhanism põhineb valgusünteesi inhibeerimisel, blokeerides pöörduvalt aminoatsüül-t-RNA seondumiskoha ribosoomi 30S alaühikul, peatades sel viisil peptiidahela pikenemise. Tulemuseks on peamiselt bakteriostaatiline efekt.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline seos

Efektiivsus sõltub peamiselt kontsentratsioonikõveraalse pindala (AUC) suurusest ning konkreetse patogeeni MIK-st (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon).

Kliiniliselt omab suurimat tähtsust tetratsükliinide toime rakusisestesse mikroobidesse (mükoplasmad, riketsiad, klamüüdiad).

Resistentsuse mehhanismid

Resistentsus doksütsükliinile võib põhineda järgnevatel mehhanismidel:

- Resistentsus on peamiselt tingitud tetratsükliine aktiivselt rakust välja transportivate pumpade olemasolust.
- Teise mehhanismina on kirjeldatud ribosomaalseid kaitsevalke, mis takistavad doksütsükliinil ribosoomile kinnituda.
- Doksütsükliini ensümaatilise inaktiivsiooni on tunduvalt harvem esinev mehhanism.

Doksütsükliini ja teiste tetratsükliinide vahel esineb ulatuslik ristuv allergia.

Tetratsükliinile mõõdukalt resistentsed tüved võivad olla tundlikud doksütsükliinile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub doksütsükliin peaaegu täielikult (>90% annusest) peensoole ülemisest osast. Relevantseid plasmakontsentratsioonid saavutatakse 30 minuti pärast ning maksimaalne kontsentratsioon 1...2 tunniga. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid pärast 200 mg ühekordse annuse manustamist olid vahemikus 3...5,3 mg/l. Tavalise raviskeemi puhul manustatakse esimesel ravipäeval 200 mg annus ja järgnevatel päevadel üksikannustena 100 mg ööpäevas (24-tunniste intervallidega). Selline annustamisskeem tagab kiiresti tasakaalukontsentratsioonid. Raviskeem annustega 200 mg/100 mg saavutab tasakaalukontsentratsioonid, mis on sarnased 200 mg ühekordse annustamisega. Samasugused kontsentratsioonid saadakse ka 200 mg annuse ühekordsel veenisisesel manustamisel.

Jaotumine

Poolväärtusaeg tervetel inimestel on umbes 16±6 tundi ning see võib veidi pikeneda halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel ning tunduvalt maksahaigusega patsientidel. Plasmavalkudega seondub umbes 80...90% doksütsükliinist.

Doksütsükliin jaotub kiiresti terves organismis; tungimine kesknärvisüsteemi (ka läbi põletikulise ajukelme) on suhteliselt vähene. Ravimi kontsentratsioon sapis on kõrge ja sisenemine koesse eriti hea maksas, neerudes, kopsudes, põrnas, luudes ja genitaalides. Doksütsükliini jaotusruumala on umbes 0,75 l/kg.

Eritumine

Ainult vähene osa ($\leq 10\%$ doksütsükliini annusest) metaboliseerub inimorganismis. Doksütsükliin eritub peamiselt mikrobioloogiliselt aktiivsel kujul soolestiku (transintestinaalse sekretsiooni ja sapi kaudu) ning teatud määral neerude kaudu. Umbes 41% (vahemikus 22...60%) doksütsükliini annusest on 24 tunni pärast uriinist avastatav. Farmakoloogiliste iseärasuste tõttu on doksütsükliini poolväärtusaeg raske neerukahjustusega patsientidel pikenenud vaid ebaolulisel määral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Uuringud ei ole näidanud ägeda toksilisuse esinemist (vt lõik 4.9).

Korduvtoksilisus

Mitmete loomaliikidega (ahvid, rotid, koerad, hamstrid) teostatud kuni ühe aasta pikkused uuringud ei ole näidanud olulisi kõrvalekaldeid. Gruppides, kus kasutati väga suuri annuseid, ilmnisid seedetrakti talitlushäired.

Mutageenne ja tumorigeenne potentsiaal

Rottidega läbiviidud 18-kuuline uuring ei näidanud tumorigeense potentsiaali olemasolu. Doksütsükliiniga ei ole läbi viidud piisavalt uuringuid mutageensete toimete kohta. Seni teostatud *in vivo* ja *in vitro* testide tulemused on osutunud negatiivseteks.

Reproduktiivne toksilisus

Mitmete loomaliikidega (rotid, hiired, ahvid, küülikud) on läbi viidud teratoloogilised uuringud. Kaasasündinud väärarendeid ei ilmnenud. Alates neljandast raseduskuust võivad doksütsükliini ladestused põhjustada lootel hammaste värvimuutust, emaildefekte ja luude kasvu pidurdumist.

Fototoksilisus

(Vt lõik 4.8)

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Karboksümetüülselluloosnaatrium (tüüp A) (Ph.Eur.), mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat (Ph.Eur.).

6.2 Sobimatus

Doksütsükliin võib moodustada kahe- ja kolmevalentsete kationidega seedetraktist mitteimenduvaid kelaate.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni +25° C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumfoolium
Originaalpakendid sisaldavad 10 ja 20 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa
Tel.: +49(0)6101 603-0
Fax: +49(0)6101 603-259

8. MÜÜGILOA NUMBER

151696

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE
KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.10.1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020