

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxy-M-ratiopharm 100 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 104,1 mg doksütsükliinmonohüdraati (vastab 100 mg doksütsükliinile).  
INN. *Doxycyclinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett (poolitusjoonega). Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

### 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, erlihioos, koolera, taastuv tüüfus, süüfilis, kampülobakterioos, tulareemia, siberi katk, katk, akne, *rosacea*.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid. 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, Propionibacterium acnes, Rickettsia, Staphylococcus (esineb resistentseid tüvesid), Streptococcus (esineb resistentseid tüvesid), Treponema, Ureaplasma, Vibrio, Yersinia pestis.*  
Uriinis saavutatavate kontsentratsioonide korral: *Escherichia coli, Klebsiella*.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

*Täiskasvanud ja lapsed vanuses 12 aastat...18 aastat*

Doksütsükliini tavaline annus raskete infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 12...18 aastat on 200 mg esimesel päeval (üksikannusena või jagatuna kaheks annuseks) ja seejärel säilitusannus 100 mg ööpäevas. Raskemate infektsioonide raviks tuleb manustada annust 200 mg ööpäevas kogu ravi jooksul.

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

Doksütsükliini kasutamist raskete infektsioonide raviks lastel vanuses 8...12 aastat tohib kaaluda ainult juhul, kui muu ravi ei ole kättesaadav, efektiivne või on vastunäidustatud.

Sellisel juhul tuleb raskete infektsioonide raviks kasutada järgmiseid annuseid:

*Lastele kehakaaluga 45 kg või vähem:* algannus 4,4 mg/kg kohta ööpäevas (üksikannusena või jagatuna kaheks annuseks) ja säilitusannus 2,2 mg/kg kohta ööpäevas (üksikannusena või jagatuna kaheks annuseks). Raskemate infektsioonide raviks tuleb manustada annust kuni 4,4 mg/kg kohta ööpäevas kogu ravi jooksul.

*Lastele kehakaaluga üle 45 kg:* kasutada täiskasvanutele soovitatud annust.

#### Lapsed alates sünnist kuni vanuseni alla 8 aastat

Alla 8-aastastel lastel ei tohi doksütsükliini kasutada, sest neil on risk hammaste värvimuutuste tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### *Spetsiaalsed annustamissoovitused*

Süüfilis (primaarne ja sekundaarne vorm penitsilliinallergiaga patsientidel):

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

Puukborrelioos ehk Lyme'i tõbi (I staadium):

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

#### *Annustamine neerukahjustusega patsientidele*

Neerude alanenud funktsiooniga patsientidel ei ole üldiselt nõutav doksütsükliini annuse vähendamine.

#### Manustamisviis

Ravimit peab sisse võtma kas regulaarselt hommikuti koos hommikusöögiga või samaaegselt koos mõne teise toidukorraga koos rikkaliku vedelikuga (mitte piima või piimatoodetega). Sissevõtmine söögikorra ajal võib vähendada mao-seedetrakti häirete sagedust.

#### Kasutamise kestus

Ravi pikkus sõltub haiguse iseloomust ja kulust. Pikaajalisel kasutamisel (kauem kui 21 päeva) peab reeglipäraselt tegema laboratoorseid uuringuid, et kontrollida nii maksa- ja neerude funktsiooni kui ka verepilti.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus doksütsükliini, teiste tetratsükliinide (ristuva allergia tekke oht) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Rasked maksafunktsiooni häired.

Alla 8-aastased lapsed.

Doksütsükliin on raseduse ajal vastunäidustatud. Raseduse ajal tetratsükliinide kasutamisega kaasnevad riskid on peamiselt seotud kahjulike toimetega hammaste ja luude arengule (vt lõik 4.4 teavet kasutamise kohta hammaste arenguperioodil).

Tetratsükliinid erituvad rinnapiima ja on seetõttu vastunäidustatud imetavatele emadele (vt lõik 4.4 teavet kasutamise kohta hammaste arenguperioodil).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

#### *Lapsed*

Tetratsükliinide ravimiklassi kuuluvate ravimite kasutamine hammaste arenguperioodil (raseduse teine pool ja lapse esimesed 8 eluaastat) võib põhjustada hammaste värvuse püsivat muutust (kollakas-hallikas-pruun). See kõrvaltoime on sagedasem pikaajalisel kasutamisel, kuid seda on täheldatud ka pärast korduvaid lühiajalisi ravikuure. Samuti on teatatud hambaemali hüpoplaasiast. Doksütsükliini tohib kasutada alla 8-aastastel lastel ainult raskete või eluohtlike seisundite korral (nt kaljumäestiku

tähniline palavik (*Rocky Mountain spotted fever*)), kui võimalik saadav kasu ületab riskid ning puudub alternatiivne ravi.

Ehkki risk püsiva hammaste värvuse muutuse tekkeks on 8...12-aastastel lastel harvaesinev, tohib selles vanuses lastel doksütsükliini kasutamist kaaluda vaid juhul, kui muu ravi ei ole kättesaadav, efektiivne või on vastunäidustatud.

#### *Ösofagiit*

Ösofagiidi ja söögitoru haavandite juhte on täheldatud patsientidel, kes said kapsli ja tableti kujul tetratsükliinide klassi kuuluvaid ravimeid, sh doksütsükliini. Enamik neist patsientidest võttis ravimeid vahetult enne voodisse minekut või koos ebapiisava koguse vedelikuga.

#### *Valgustundlikkus*

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 (küünte eraldumine, värvuse muutus). Seega ei ole soovitatav doksütsükliinravi ajal päevitada ega käia solaariumis.

Valgustundlikkus väljendub liialdatud päikese põletuse reaktsioonina ja võib tekkida tetratsükliin saavatel patsientidel otsese päikesevalguse või UV-valguse toimel. Patsientidele, kes võivad kokku puutuda otsese päikesevalguse või ultraviolettkiirgusega tuleb öelda, et see reaktsioon võib tetratsükliinidega tekkida ja ravi tuleb katkestada kohe, kui tekivad esimesed tõendid naha punetusest.

#### *Kasutamine maksakahjustusega patsientidel*

Doksütsükliini tuleb kasutada ainult ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel või neil, kes saavad potentsiaalselt hepatotoksilisi ravimeid.

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

#### *Mikrobioloogiline ülekasv*

Antibiootikumide kasutamisel võib vahetevahel tekkida mittetundlike mikroorganismide, sh *Candida* ülekasv. Peaaegu kõigi antibakteriaalsete ainetega, sh doksütsükliin, on teatatud pseudomembranoosest koliidist.

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 vankomütsiiniga). Peristaltikat pärssivad ravimid on vastunäidustatud.

#### *Jarisch-Herxheimeri reaktsioon*

Mõnedel spiroheedi infektsiooniga patsientidel võib varsti pärast doksütsükliinravi alusatmist tekkida Jarisch-Herxheimeri reaktsioon (kõrge palavik, külmavärinad, peavalu, lihasvalu ja nahalööve, mis kestavad tavaliselt mõnest tunnist ühe päevani). Sellisel juhul peab patsiendile selgitama, et see on spiroheetinfektsioonide korral antibiootikumiravi tagajärjel tekkiv seisund, mis tavaliselt möödub ise.

#### *Myasthenia gravis*

Potentsiaalse nõrga neuromuskulaarse blokaadi riski tõttu peab *myasthenia gravis*'t põdevatele patsientidele tetratsükliin manustama ettevaatusega.

#### *Healoomuline intrakraniaalse rõhu tõus*

Noorukitel ja täiskasvanutel on täheldatud healoomulist intrakraniaalse rõhu tõusu. Need seisundid kadusid kiirelt ravi katkestamisel.

#### *Abiained*

See 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 toimet mõjustatakse järgnevate ravimite läbi***

Doksütsükliini resorptsiooni mao-seedetraktist võivad pidurdada nii 2- või 3-valentsed katioonid nagu magneesium ja alumiinium antatsiidides, kaltsium (piimas, piimaproduktides ja kaltsiumi sisaldavates puuviljamahlades) või rauapreparaadid, suukaudsed tsingipreparaadid, kui ka meditsiiniline aktiivsüsi ja kolestüramiin.

Seetõttu peab selliseid ravimeid või toiduaineid tarvitama 2...3-tunnise ajavahega.

Nii antibiootikum rifampitsiin, indutseerivad ravimid barbituraatide grupist ja teised antikonvulsantidena toimivad ravimid nagu karbamasepiin, difenüülhüdantoiin ja primidoon kui ka krooniline alkoholi kuritarvitamine võivad ensüümi induktsiooni tõttu maksas kiirendada doksütsükliini lammutamist, nii et tavaliste annustega ei saavutata terapeutiliselt toimivat doksütsükliini kontsentratsiooni.

##### ***Doksütsükliin mõjutab järgnevate ravimite toimet***

Doksütsükliin võib tugevdada sulfonüüluurea derivaatide (suukaudsed diabeediravimid) ja dikumarooli tüüpi antikoagulantide toimet. Kombineeritud kasutamise puhul peab toimuma veresuhkru või hüübimisnäitajate kontroll ja vajadusel vastavalt nende ravimite annuse vähendamine Doksütsükliini ja tsüklosporiin-A samaaegse kasutamise läbi võib suureneda immuunsupressantide toksiline toime, seetõttu peab koosmanustamine toimuma ainult piisava jälgimise all.

##### ***Muud koostoimed***

Potentsiaalselt nefrotoksilise metoksüfluraan-narkoosi kombineerimine doksütsükliin-raviga võib viia neerupuudulikkusele.

Vahetult enne, samaaegselt või pärast isotretinoiini ravikuuri, mida kasutatakse akne ravis, tuleb teha paus ravis doksütsükliiniga, sest harvadel juhtudel võivad mõlemad ravimid põhjustada koljusisese rõhu tõusu (*pseudotumor cerebri*).

Samaaegset doksütsükliini ja  $\beta$ -laktaamantibiootikumide kasutamist tuleb vältida, sest see võib viia antibakteriaalse toime vähenemisele.

Samaaegne teofüllüün ja tetratsükliinide kasutamine võib suurendada kõrvaltoimete esinemist mao-seedetraktis.

Ühel üksikul juhul on samaaegse doksütsükliini ja liitiumi sisaldavate ravimite kasutamise puhul täheldatud liitiumi taseme tõusu seerumis koos tsentraalnärvisüsteemi häirete tekkega, nagu segasusseisund ja uimasus. Seetõttu peab samaaegse doksütsükliini ja liitiumi kasutamise puhul eriti hoolikalt kontrollima liitiumi taset seerumis.

##### **Laboratoorsete analüüside häirimine**

Tetratsükliinide kasutamise tõttu võib olla häiritud suhkru, valgu, urobilinogeeni ja katehoolamiinide määramine uriinis.

##### **Doksütsükliini koostoimed**

<b><i>Ravim</i></b>	<b><i>Järgnev toime</i></b>	<b><i>Põhjus</i></b>
Alumiinium, kaltsium (ka piim), magneesium (nt antatsiidides), raud, kolestüramiin; med. aktiivsüsi	Doksütsükliini toime nõrgenemine	Vähenenud resorptsioon komplekside moodustumise tõttu
Rifampitsiin, barbituraadid, karbamasepiin, difenüülhüdantoiin, kroon. Alkoholi kuritarvitamine	Doksütsükliini toime nõrgenemine	Ensüümi induktsiooni tõttu kiirenenud lammutamine
Kumariini derivaadid, sulfonüüluurea preparaadid	Hüübimist pärssiva ja veresuhkrut langetava toime tugevnemine	

Tsüklosporiin-A	Tsüklosporiin-A toksilise toime suurenemine	
Metoksüfluraan	Võib viia neerupuudulikkusele	
Isotretinoiin	Suurenenud risk <i>pseudotumor cerebri</i> tekkeks	
Penitsilliinid, tsefalosporiinid (jt $\beta$ -laktaamid)	Penitsilliini/tsefalosporiini mõju nõrgenemine	
Teofülliin	Suurenenud kõrvaltoimete esinemine mao-seedetraktis	
Liitium	Liitiumi taseme tõus seerumis	
Suhkur, valk, urobilinogeen, katehoolamiinid uriinis	Kvalitatiivse ja kvantitatiivse määramise häirumine	

#### 4.6 Rasedus ja imetamine

Doksütsükliin on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Raseduse ajal tetratsükliinide kasutamisega kaasnevad riskid on peamiselt kahjulik toime hammaste ja luustiku arengule.

Tetratsükliinid erituvad rinnapiima ja on seetõttu vastunäidustatud imetamise ajal.

Raseduse ajal on tetratsükliini kasutamisel suurem risk maksakahjustuste tekkeks.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Üksikjuhtudel on tetratsükliinide kasutamise ajal teatatud reeglina mööduvast lühinägelikkusest (müopia), mis mõjutab autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse alusel:

- väga sage ( $>1/10$ ),
- sage ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ),
- aeg-ajalt ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ),
- harv ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ ),
- väga harv ( $\leq 1/10\ 000$ ),
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

##### Suukaudsed ravimvormid

##### Infektsioonid ja infestatsioonid

Teadmata: Superinfektsioon – mittetundlike mikroorganismide ülekasv võib põhjustada kandidaasi, glossiiti, stafülokoki poolt põhjustatud enterokoliiti, pseudomembranoosset koliiti (*Clostridium difficile* ülekasvu korral), anogenitaalpiirkonnas lokaalset põletikku (*candida* ülekasvu korral), stomatiiti, vaginiiti

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: Aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia

##### Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline šokk, anafülaksia, hüpotensioon, angioneurootiline turse, düspnoe, seerumtõbi, perifeersed tursed, tahhükardia ja urtikaaria), Jarisch-Herxheimeri reaktsioon (vt lõik 4.4)

##### Närvisüsteemi häired

Harv: Peavalu

Teadmata: Healoomuline intrakraniaalse rõhu tõus (sümptomiteks on nägemise hägustumine, skotoomid, diploopia, püsiv nägemise kaotus)

#### Seedetrakti häired

Harv: Iiveldus, kõhulahtisus, düspepsia

Väga harv: Kõhuvalu

Teadmata: Oksendamine, düsfaagia, ösofagiit, söögitoru haavand, pankreatiit, hammaste emaili hüpoplaasia, hammaste värvuse muutus\*, must "karvane" keel.

\* Doksütsükliini kasutamisel on teatatud mööduvast pindmisest jäävhammaste värvuse muutusest, kuid esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata.

#### Maksa ja sapiteede häired

Teadmata: Hepatiit, ikterus, maksapuudulikkus, maksaensüümide aktiivsuse tõus (mööduv)

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: Lööve (sh makulopapulaarne lööve ja erütematoosne lööve)

Väga harv: Valgustundlikkuse reaktsioon

Teadmata: Eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs; foto-onühhoolüüs, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS sündroom)

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Väga harv: Artralgia

Teadmata: Müalgia

#### Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: Uurea sisalduse suurenemine seerumis

#### *Nõuanded*

Pikaajalise kasutamise puhul (kauem kui 21 päeva), peab reeglipäraselt läbi viima laboratoorseid uuringuid nii maksa- ja neerude funktsiooni kui ka vereloomesüsteemi kontrolliks.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

#### ***Mürgistuse sümptomid***

Doksütsükliin ei ole ühekordse suukaudse või parenteraalse kasutamise puhul mitmekordsetes terapeutilistes annustes ägedalt toksiline. Kirjanduses ei ole ägedaid doksütsükliini-intoksikatsioone senini kirjeldatud. Üleannustamisel on siiski nii parenhümatossete maksa- ja neerudekahjustuste kui ka pankreatiidi oht.

#### ***Mürgistuse ravi***

Suukaudse doksütsükliini üleannuse puhul peavad aine veel mitte resorbeerunud osad antatsiidide, magneesium- või kaltsiumsoolade manustamisega moodustama mitteresorbeeruvaid kelaat-komplekse. Ravimi kohesel lõpetamisel on teatud asjaoludel näidustatud sümptomaatilised abinõud. Doksütsükliin ei ole piisavalt dialüüsitav, nii et hemo- või peritoneaaldialüüs on väheefektiivne.

#### Pseudomembranoosne koliit

Peab kaaluma ravi lõpetamist selle ravimiga sõltuvalt näidustusest ja vajadusel koheselt alustama sobiva raviga (nt spetsiaalsete antibiootikumide/kemoterapeutikumide tarvitamine, mille toimivus on kliiniliselt tõestatud). Ravimid, mis pärsivad soole liikuvust (peristaltika), on vastunäidustatud.

#### Masked ägedad ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaksia)

Peab ravi selle arstimiga koheselt lõpetama ja alustama tavapäraste vastavate esmaabi-vahenditega (nt antihistamiinikumid, kortikosteroidid, sümpatomimeetikumid ja vajadusel kunstlik hingamine).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, tetratsükliinid;  
ATC-kood: J01AA02

Doksütsükliinil on peamiselt bakteriostaatiline toime. Toimemehhanism põhineb ribosomaalsel valgusünteesi pärssimisel, kusjuures hõlmates nii ekstra- kui ka intratsellulaarsed tekitajad. Vähenenud toksilisus põhineb arvatavasti doksütsükliini oluliselt kõrgemal afiinsusel bakteriaalsetesse ribosoomidesse võrreldes ribosoomidega imetajate kudetest.

Doksütsükliini toimespekter ei erine tavaliste tetratsükliinide toimespektrist. Doksütsükliini toimespekter hõlmab paljud grampositiivsed ja gramnegatiivsed bakterid, kaasa arvatud anaeroobid ja spore moodustavad.

Kliiniliselt olulised on eriti tetratsükliinide toimed intratsellulaarsetesse tekitajatesse (mükoplasmad, riketsiad,klamüüdiad).

Tetratsükliinidel on vaid vähenenud toime mükobakteritesse.

Tetratsükliinide grupi sees on ulatuslik ristresistentsus.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Pärast suukaudset manustamist imendub doksütsükliin peensoole ülemisest osast peaaegu täielikult (> 90% annusest).

Kontsentratsioon seerumis on määratav juba 30 minuti pärast, maksimaalne kontsentratsioon 1...2 tunni pärast. Pärast 200 mg üksikannuse sissevõtmist on tehtud kindlaks tippkontsentratsioonid vahemikus 3...5,3 mg/l. Terapeutilistes tingimustes manustatakse 1. ravipäeval tavaliselt 200 mg annus ja järgnevatel päevadel (24-tunnise vahega) üksikannustena 100 mg korraga. Seeläbi saavutatakse tasakaalukontsentratsioonid kiiresti. 200-/100-mg-skeemi puhul on need umbes sama kõrged kui pärast 200-mg-üksikannuse manustamist.

Plasma poolväärtusaeg ulatub tervel inimesel ca. 16±6 h; langenud neerude funktsiooni puhul võib see vähesel määral, maksahaiguste puhul tugevalt pikenenud olla. Doksütsükliini seostuvus valkudega on 89...90%.

Jaotumine kogu organismis järgneb kiiresti, kusjuures penetratsioon kesknärvisüsteemi, ka läbi põletikuliste kelmete, on suhteliselt vähenenud. Kõrge kontsentratsioon sapis ja hea difusioon kudedesse saavutatakse eriti maksas, neerudes, kopsudes, põrnas, luudes ja genitaalorganites.

Näiline doksütsükliini jaotuvusruumala on umbes 0,75 l/kg.

Doksütsükliin metaboliseeritakse inimorganismis vaid vähesel määral (≤ 10% annusest). Ekskretsioon järgneb põhiliselt mikrobioloogiliselt aktiivsete ainetena soolest (transintestinaalse sekretsiooni ja sapi kaudu) ja teatud määral ka neerude kaudu (30...55%).

24 tunni jooksul leitakse uriinist uuesti ca 41% (vahemik: 22...60%) doksütsükliini annusest.

Farmakokineetiliste iseärasuste tõttu ei ole doksütsükliini poolväärtusaeg tugevalt langenud neerude funktsiooniga patsientidel märkimisväärselt pikenenud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### *Äge toksilisus*

Ägeda toksilisuse uuringud ei ole andnud erilist tulemust.

#### *Krooniline toksilisus*

Uuringud erinevatel loomaliikidel (ahvid, rotid, koer, hamstrid) kestvusega kuni üks aasta ei näidanud märkimisväärselt patoloogilisi muutusi. Uuringugruppides, kui annused olid väga kõrged, esinesid gastrointestinaaltrakti häired.

### *Mutageenne ja tuumoreid põhjustav potentsiaal*

18-kuune uuring rottidel ei andnud viiteid tuumoreid põhjustava potentsiaali kohta. Mutageensete toimete suhtes ei ole doksütsükliini vastavalt uuritud. Senini läbiviidud *in vivo* ja *in vitro* testid on olnud negatiivsed.

### *Reproduktsoonitoksilisus*

Teratoloogilisi uuringuid on läbi viidud erinevatel loomaliikidel (rotid, hiir, ahvid, küülikud). Kongenitaalseid väärmoodustisi ei selgunud. Loodetel alates 4. kuust võivad tekkida doksütsükliini ladestumise tõttu hammaste värvi muutused, emaili defektid ja luude kasvu pidurdumine.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos, naatriumkarboksümetüültärklis, talk, magneesiumstearaat, ränidioksiid.

### **6.2 Sobimatus**

Doksütsükliin võib 2- ja 3-valentsete kationidega moodustada kelaate, mis ei resorbeeru mao-seedetraktis.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC-alumiinium blister, mis sisaldab 10 tabletti  
PVC-alumiinium blister, mis sisaldab 20 tabletti

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH,  
Graf-Arco-Str.3,  
89079 Ulm,  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

030593

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.03.2004  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014



## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2020