

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxy-M-ratiopharm 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Doxy-M-ratiopharm 100 mg tabletid

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, erlihhoos, 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

Noorukid, kes kaaluvad rohkem kui 50 kg ning täiskasvanud kaaluga vähem kui 70 kg:
esimesel ravipäeval 200 mg doksütsükliini ja järgmistel päevadel iga päev 100 mg doksütsükliini ööpäevas.

Raske infektsiooniga ja rohkem kui 70 kg kaaluvad patsiendid:
200 mg doksütsükliini ööpäevas terve ravikuuri vältel.

Lapsed

Alla 8-aastastel lastel ei kasutata. Toimeaine suure sisalduse tõttu ei ole 100 mg tablett sobiv laste raviks, kes kaaluvad alla 50 kg (annustamine üle 8-aastastele lastele: tavaline annus esimesel ravipäeval on 4 mg doksütsükliini/kg kehakaalu kohta ning alates teisest ravipäevast on annus 2 mg doksütsükliini/kg kehakaalu kohta ööpäevas).

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 ravimi mõne abiaine suhtes.

Rasked maksafunktsiooni häired.

Rasedus ja imetamine

Alla 8-aastased lapsed (enne dentifikatsioonifaasi lõppu võivad kaltsium-ortofosfaat-komplekside ladestumise tõttu tekkida püsivad hammaste värvi muutused, hambavaaba defektid ja luude kasvu aeglustumine).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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 päikesepõletuse 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 päikesepõletuse reaktsioonina ja võib tekkida tetratsükliine 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.

Healoomuline intrakraniaalse rõhu tõus

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

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, difenüülhüdantoini 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 hüübimisinäitajate 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 β -laktaamantibiootikumide kasutamist tuleb vältida, sest see võib viia antibakteriaalse toime vähenemisele.

Samaaegne teofüllini 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.

Nõuanne

Harvadel juhtudel võib ravi ajal doksütsükliiniga olla küsitav hormonaalsete kontratseptiivide ("pillid") rasestumisvastane toime. Seetõttu soovitatakse lisaks kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Doksütsükliini koostoimed

Ravim	Järgnev toime	Põhjus
Alumiinium, kaltsium (ka piim), magneesium (nt antatsiidides), raud, kolestüramiin; med. aktiivsüsi	Doksütsükliini toime nõrgenemine	Vähenenud resorptsioon komplekside moodustumise tõttu
Rifampitsiin, barbituraadid, karbamasepiin, difenüülhüdantoin, 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 β-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	
Suukaudsed kontratseptiivid ("pillid")	Mõjutatud rasestumisvastaste vahendite kindlus	

4.6 Rasedus ja imetamine

Doksütsükliin on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Raseduse ajal on tetratsükliini kasutamisel suurenenud risk maksakahjustuste tekkeks.

Doksütsükliin läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima. Kõrvaltoimete sagedus rinnapiimas on umbes 30...40% ema plasmakontsentratsioonist.

Nii raseduse ajal ja imetamise perioodil, kui ka imikutel ja lastel 8. eluaastani doksütsükliini ei kasutata, sest imikutel ja lastel 8. eluaastani võivad tekkida doksütsükliini ladestumise tõttu hammaste värvi muutused, hambavaaba defektid ja luude kasvu aeglustumine.

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 sageduse 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 kandidiaasi, glossiiti, stafülokoki poolt põhjustatud enterokoliiti, pseudomembranooset 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)

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, hammaste värvuse muutus
Teadmata: Oksendamise, düsfaagia, ösofagiit, söögitoru haavand, pankreatiit, hammaste emaili hüpoplaasia

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 sündrome, toksiline epidermaalne nekrolüüs; foto-onühholüüs

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: Artralgia
Teadmata: Müalgia

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: Urea 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 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

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 dialüüsiv, 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.

Rasked ägedad ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaksia)

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp:laiatoimespektriga antibiootikumid, tetratsükliinid; ATC-kood: J01AA02

Doksütsükliinil on peamiselt bakteriostaatiline toime. Toimemehhanism põhineb ribosomaalsel valgusünteesi pärssimisel, kusjuures hõlmates nii ekstra- kui ka intratsellulaarsed tekitajad.

Vähene toksilisus põhineb arvatavasti doksütsükliini oluliselt kõrgemal afiinsusel bakteriaalsetesse ribosoomidesse võrreldes ribosoomidega imetajate kudedest.

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 vähene 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 vähene. Kõrge kontsentratsioon sapis ja hea diffusioon kudedesse saavutatakse eriti maksas, neerudes, kopsudes, põrnas, luudes ja genitaalorganites.

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

Doksütsükliini metaboliseeritakse inimorganismis vaid vähesel määral ($\leq 10\%$ 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 märkimisväärsed 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, naatriumkarboksümetüültaärlis, 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 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend ja hävitamise juhend

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

030593

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.03.2004/31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014