

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Doksivibra 100 mg disperzibilne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg doksiciklina v obliki 106,045 mg doksiciklina monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

Videz: svetlo do sivkasto-rumene/rumeno-rjave okrogle tablete z razdelilno zarezo na eni strani ter oznako "VN" na drugi strani.

Videz tablet se lahko s časom spremeni in sicer iz svetlo rumene do rumeno-rjave.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Doksivibra je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb, ki jih povzročajo nanj občutljivi mikroorganizmi, in sicer:

#### Okužbe dihal:

- pljučnica, pridobljena v domačem okolju
- akutna bakterijska poslabšanja kroničnega bronhitisa
- bakterijski sinuzitis

Okužbe sečil: nezapletene okužbe sečil

#### Spolno prenosljive bolezni:

- venerični limfgranulom, ki ga povzroča *Chlamydia trachomatis*
- nezapletene okužbe uretre, cerviksa ali rektuma, ki jih povzroča *Chlamydia trachomatis*
- akutni epididimo-orhitis, ki ga povzročata *Chlamydia trachomatis* ali *Neisseria gonorrhoeae*
- ingvinalni granulom (donovanoza), ki ga povzroča *Calymmatobacterium granulomatis*
- negonoroični uretritis, ki ga povzroča *Ureaplasma urealyticum* (*Mycoplasma T*)

Doksiciklin je alternativno zdravilo za zdravljenje sifilisa, ki ga povzroča *Treponema pallidum*, in nezapletene gonoreje, ki jo povzroča *Neisseria gonorrhoeae*.

#### Okužbe kože in mehkih tkiv:

Pri zdravljenju hude oblike navadnih aken se lahko doksiciklin uporablja kot dodatno zdravilo.

Doksiciklin je alternativno zdravilo za zdravljenje frambezije, ki jo povzroča *Treponema pertenue*.

#### Očesne okužbe:

- trahom, ki ga povzroča *Chlamydia trachomatis*, čeprav bakterije ni vedno moč odstraniti, če sodimo po rezultatih imunofluorescence
- inkluzijski konjunktivitis, ki ga povzroča *Chlamydia trachomatis*, lahko zdravimo samo z doksiciklinom peroralno ali pa s kombinacijo z lokalnih zdravil

#### Rikecioze:

- mrzlica Skalnega gorovja, tifus in tifusna skupina, mrzlica Q, rikecijske kože in klopne mrzlice, ki jih povzročajo *Rickettsiae*

#### Druge okužbe:

- psitakoza, ki jo povzroča *Chlamydia psittaci*
- bruceloza, ki jo povzroča *Brucella* sp. (skupaj z drugim antibiotikom, na primer streptomycinom ali rifampicinom)
- kolera, ki jo povzroča *Vibrio cholerae*
- malarija, ki jo povzroča *Plasmodium falciparum* (v predelih z na klorokin odpornim *Plasmodium falciparum*)
- leptospiroza, ki jo povzroča rod *Leptospira*
- pri akutni črevesni amebozi se lahko doksiciklin uporablja kot dodatek amebicidom
- antraks, ki ga povzroča *Bacillus anthracis*, vključno z inhalacijskim antraksom (po izpostavitvi): za zmanjšanje incidence ali napredovanja bolezni po izpostavitvi v aerosolu razpršenega *Bacillus anthracis*
- kuga, ki jo povzroča *Yersinia pestis*
- zgodnja stopnja (stopnja 1 in 2) lymške bolezni, ki jo povzroča *Borrelia burgdorferi*
- povratna mrzlica, ki se prenaša z ušmi, ki jo povzroča *Borrelia recurrentis*
- povratna mrzlica, ki se prenaša s klopi, ki jo povzroča *Borrelia duttonii*

Doksiciklin je indiciran tudi za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo naslednji gramnegativni mikroorganizmi:

- *Acinetobacter* sp.
- *Bacteroides* sp.
- *Fusobacterium* sp.
- tularemija, ki jo povzroča *Francisella tularensis*
- bartoneloza, ki jo povzroča *Bartonella bacilliformis*
- *Campylobacter fetus*

Doksiciklin je alternativno zdravilo za zdravljenje naslednjih okužb, če je zdravljenje s penicilinom kontraindicirano:

- aktinomikoza, ki jo povzroča *Actinomyces* sp.
- okužbe, ki jih povzroča *Clostridium* sp.
- listerioza, ki jo povzroča *Listeria monocytogenes*
- Plaut-Vincentov gingivitis (akutni ulceronekrotični gingivitis), ki ga povzroča *Leptotrichia buccalis* (prej znana kot *Fusobacterium fusiforme*)

Doksiciklin je indiciran za profilakso pri naslednjih stanjih:

- japonska rečna mrzlica, ki jo povzroča *Orientia tsutsugamushi*
- potovalna driska, ki jo povzroča enterotoksigena *Escherichia coli*
- leptospiroza
- malarija

Upoštevati je treba uradne oziroma lokalne smernice o ustrezni uporabi protimikrobnih zdravil.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Zavedati se je treba, da se običajni odmerki in pogostost dajanja doksiciklina razlikujejo od večine drugih tetraciklinov. Preveliko odmerjanje lahko poveča incidenco neželenih učinkov. Zdravljenje je treba nadaljevati vsaj 24 do 48 ur po ublažitvi simptomov in vročine. Kadar se doksiciklin uporablja za zdravljenje streptokoknih okužb, mora zdravljenje trajati 10 dni, da preprečimo razvoj revmatične vročice ali glomerulonefritisa.

### **Odrasli in otroci, stari od 12 do 18 let**

Običajni odmerek doksiciklina pri odraslih in otrocih, starih od 12 do 18 let, je 200 mg prvi dan zdravljenja (v enkratnem odmerku ali 100 mg na vsakih 12 ur), temu sledi vzdrževalni odmerek 100 mg/dan (v enkratnem odmerku ali 50 mg na vsakih 12 ur). Pri zdravljenju resnejših okužb (zlasti kroničnih okužb sečil) je odmerek ves čas zdravljenja 200 mg na dan.

### **Otroci, stari od 8 do 12 let**

Pri zdravljenju akutnih okužb pri otrocih, starih od 8 do 12 let, mora biti uporaba doksiciklina v primerih, ko ni na voljo drugih zdravil, ta verjetno ne bodo učinkovita ali so kontraindicirana, dobro utemeljena (glejte poglavje 4.4).

V teh okoliščinah so običajni odmerki naslednji:

- za otroke s telesno maso 45 kg ali manj: 4,4 mg/kg telesne mase (v enkratnem dnevnem odmerku ali razdeljeno na dva odmerka) prvi dan zdravljenja, nato pa zdravljenje nadaljujemo z odmerkom 2,2 mg/kg telesne mase (v enkratnem dnevnem odmerku ali razdeljeno na dva odmerka). Za resnejše okužbe se lahko uporabijo odmerki do največ 4,4 mg/kg telesne mase.
- za otroke s telesno maso več kot 45 kg: odmerjanje je enako kot za odrasle (glejte poglavje 4.4, podpoglavje "Pediatrična populacija").

### **Novorojenčki in otroci, stari do 8 let**

Doksiciklina se v tej starostni skupini ne sme uporabljati zaradi tveganja za obarvanje zob (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### Priporočeno odmerjanje pri specifičnih okužbah:

Povratne mrzlice, ki se prenašajo s klopi in ušmi, ter tifus, ki se prenaša z ušmi, so bili uspešno zdravljeni z enkratnim peroralnim odmerkom 100 ali 200 mg, odvisno od resnosti okužbe. Kot alternativa za zmanjšanje tveganja vztrajanja ali ponovitve povratne mrzlice, ki se prenaša s klopi, je priporočljiv odmerek doksiciklina 100 mg vsakih 12 ur, 7 dni.

Zgodnja stopnja lymške bolezni (stopnja 1 in 2): doksiciklin 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 14-60 dni, odvisno od kliničnih znakov, simptomov in odziva na zdravljenje.

Nezapletene okužbe uretre, cerviksa ali rektuma pri odraslih, ki jih povzroča *Chlamydia trachomatis*: 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 7 dni.

Akutni epididimo-orhitis, ki ga povzroča *C. trachomatis* ali *N. gonorrhoeae*: ceftriakson 250 mg intramuskularno ali drugi ustrezní cefalosporin v enkratnem odmerku, poleg tega pa dodatek doksiciklina 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 10 dni.

Negonoroični uretritis, ki ga povzročata *Chlamydia trachomatis* ali *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 7 dni.

Venerični limfogranulom, ki ga povzroča *Chlamydia trachomatis*: doksiciklin 100 mg peroralno, dvakrat na dan, najmanj 21 dni.

Nezapletene gonokokne okužbe cerviksa, rektuma ali uretre, pri katerih so gonokoki v celoti občutljivi: doksiciklin 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 7 dni, poleg tega je priporočeno sočasno dodatno zdravljenje z ustreznim cefalosporinom ali kinolonom, na primer: cefiksim 400 mg peroralno v enkratnem odmerku ali ceftriakson 125 mg intramuskularno v enkratnem odmerku ali ciprofloksacin 500 mg peroralno v enkratnem odmerku ali ofloksacin 400 mg peroralno v enkratnem odmerku.

Nezapletene gonokokne okužbe žrela, pri katerih so gonokoki v celoti občutljivi: doksiciklin 100 mg peroralno dvakrat na dan 7 dni, poleg tega je priporočeno sočasno dodatno zdravljenje z ustreznim cefalosporinom ali kinolonom, na primer: ceftriakson 125 mg intramuskularno v enkratnem odmerku ali ciprofloksacin 500 mg peroralno v enkratnem odmerku ali ofloksacin 400 mg peroralno v enkratnem odmerku.

Doksiciklin se uporablja za empirično zdravljenje nekaterih spolno prenosljivih bolezni, v kombinaciji s cefalosporinom ali kinolonom za zvečanje spektra protimikrobnega delovanja in zmanjšanje možnosti neučinkovitosti zdravljenja zaradi razvoja odpornosti bakterije *Neisseria gonorrhoeae* na antibiotike.

Primarni in sekundarni sifilis: bolnike, ki so alergični na penicilin in imajo primarni ali sekundarni sifilis, lahko namesto s penicilinom zdravimo po naslednji shemi: doksiciklin 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 2 tedna.

Latentni in terciarni sifilis: bolnike, ki so alergični na penicilin in imajo latentni ali terciarni sifilis, lahko namesto s penicilinom zdravimo po naslednji shemi: doksiciklin 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 2 tedna, če vemo, da je okužba prisotna manj kot 1 leto. V nasprotnem primeru mora zdravljenje z doksiciklinom trajati 4 tedne.

Akutna medenična vnetna bolezen:

*Hospitalizirani bolniki* - doksiciklin 100 mg vsakih 12 ur, poleg tega še cefoksitin 2 g intravensko vsakih 6 ur ali cefotetan 2 g intravensko vsakih 12 ur vsaj 4 dni in vsaj 24 do 48 ur po kliničnem izboljšanju bolnikovega stanja. Nato nadaljujemo zdravljenje z doksiciklinom 100 mg peroralno, dvakrat na dan, do skupno 14 dni zdravljenja.

*Ambulantno zdravljeni bolniki* - doksiciklin 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 14 dni kot dodatno zdravljenje s ceftriaksonom 250 mg intramuskularno v enkratnem odmerku ali cefoksitinom 2 g intramuskularno, poleg tega sočasno probenecid 1 g peroralno v enkratnem, ali drug cefalosporin tretje generacije (npr. ceftizoksim ali cefotaksim).

Navadne akne: 50-100 mg na dan, do največ 12 tednov.

Za zdravljenje na klorokin odporne malarije, ki jo povzroča *Plasmodium Falciparum*: 200 mg na dan, vsaj 7 dni. Zaradi potencialne resnosti okužbe je treba skupaj z doksiciklinom vedno zdraviti tudi s hitro delujočim shizonticidom, kakršen je na primer kinin; priporočeni odmerki kinina se razlikujejo na različnih področjih.

Za preprečevanje malarije: 100 mg na dan pri odraslih; za otroke, starejše od 8 let, je odmerek 2 mg/kg v enkratnem odmerku, in največ do odmerka, ki velja za odrasle. Jemanje se lahko začne 1–2 dni pred potovanjem v področja, kjer je malarija endemična. Nadaljujemo ga vsak dan tako dolgo, kolikor traja potovanje v področju malarije, in nato še 4 tedne potem, ko oseba zapusti malarično področje.

Za zdravljenje in selektivno preprečevanje kolere pri odraslih: 300 mg v enkratnem odmerku.

Za preprečevanje japonske rečne mrzlice: 200 mg v enkratnem peroralnem odmerku.

Za preprečevanje potovalne driske pri odraslih: 200 mg prvi dan potovanja (v enkratnem odmerku ali 100 mg na vsakih 12 ur), temu sledi 100 mg na dan ves čas trajanja potovanja na področju. O profilaktični uporabi zdravila dlje kot 21 dni ni podatkov.

Za preprečevanje leptospiroze: 200 mg peroralno, enkrat na teden, ves čas trajanja potovanja na področju in 200 mg ob zaključku potovanja. O profilaktični uporabi zdravila dlje kot 21 dni ni podatkov.

Za zdravljenje leptospiroze: 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 7 dni.

Zdravljenje antraksa:

*Sistemski ali inhalacijski antraks (po izpostavitvi):*

*Odrasli:* 100 mg doksiciklina parenteralno, dvakrat na dan, v kombinaciji z enim ali dvema antibiotikoma z *in vitro* delovanjem proti sevu povzročitelja (t.j. ampicilin, penicilin, klindamicin, klaritromicin, imipenem, vankomicin, rifampicin ali kloramfenikol). Po stabilizaciji kliničnega stanja je treba zdravljenje nadaljevati kot monoterapijo s 100 mg doksiciklina peroralno, dvakrat na dan, 60 dni.

*Otroci:* odmerjanje doksiciklina (v kombinaciji z enim ali dvema antibiotikoma z *in vitro* delovanjem proti sevu povzročitelja) za otroke s telesno maso manj kot 45 kg: 2,2 mg/kg telesne mase parenteralno, dvakrat na dan, 60 dni. Otroci s telesno maso več kot 45 kg naj prejmejo odmerek za odrasle. Po stabilizaciji kliničnega stanja in v primeru, da je povzročitelj odporen na druge antibiotike z boljšim varnostnim profilom za to starostno skupino, se lahko zdravljenje nadaljuje kot monoterapija z doksiciklinom 100 mg peroralno, dvakrat na dan, 60 dni (glejte poglavje 4.4, podpoglavje "Pediatrična populacija").

Doksiciklin zaradi slabega prodiranja v osrednje živčevje ni indiciran v primerih, ko je sočasno prisoten meningitis, povzročen z bacilom *Bacillus anthracis*.

*Kožni antraks:*

*Odrasli:* 100 mg doksiciklina peroralno, dvakrat na dan, 7 do 10 dni (60 dni v primerih biološkega terorizma).

*Otroci:* Če domnevamo, da je povzročitelj odporen na druge antibiotike z boljšim varnostnim profilom za to starostno skupino, je odmerek doksiciklina za otroke s telesno maso manj kot 45 kg 2,2 mg/kg telesne mase, peroralno dvakrat na dan, 60 dni. Otroci s telesno maso 45 kg ali več naj prejmejo odmerek za odrasle. Po stabilizaciji kliničnega stanja in v primeru, da je povzročitelj občutljiv na penicilin, zdravljenje nadaljujemo z amoksicilinom do skupno 60 dni zdravljenja (glejte poglavje 4.4, podpoglavje "Pediatrična populacija").

*Preprečevanje inhalacijskega antraksa (po izpostavitvi):*

*Odrasli:* 100 mg doksiciklina peroralno, dvakrat na dan, 60 dni.

*Otroci:* za otroke s telesno maso manj kot 45 kg je odmerek 2,2 mg/kg telesne mase peroralno, dvakrat na dan, 60 dni. Otroci s telesno maso 45 kg ali več naj prejmejo odmerek za odrasle. V primeru, da je povzročitelj občutljiv na penicilin, zdravljenje lahko nadaljujemo z amoksicilinom do skupno 60 dni zdravljenja (glejte poglavje 4.4, podpoglavje "Pediatrična populacija").

*Mrzlica Skalnega gorovja:*

Doksiciklin je zdravilo prvega izbora za odrasle in otroke vseh starosti:

*Odrasli:* 100 mg doksiciklina na vsakih 12 ur.

Otroci: za otroke s telesno maso manj kot 45 kg je odmerek 2,2 mg/kg telesne mase, dvakrat na dan. Otroci s telesno maso 45 kg ali več naj prejmejo odmerek za odrasle (glejte poglavje 4.4, podpoglavje "Pediatrska populacija").

Najkrajši čas zdravljenja je običajno vsaj 5 - 7 dni. Zdravljenje mora trajati vsaj 3 dni po prenehanju vročine in izboljšanju klinične slike.

Do sedaj opravljene študije so pokazale, da dajanje doksiciklina v običajnih priporočenih odmerkih pri bolnikih z oslabilnim delovanjem ledvic ne vodi v prekomerno kopičenje antibiotika.

#### Način uporabe

Disperzibilne tablete doksiciklina v obliki monohidrata je treba spiti s primerno količino tekočine ali pa jih raztopiti v približno 50 ml vode in spiti. Bolniku moramo naročiti, naj po zaužitju zdravila ostane v vzravnem položaju vsaj 30 minut in naj se ne uleže.

Priporočljivo je, da se tablete ali kapsule tetraciklinov jemlje z zadostno količino tekočine, da zmanjšamo tveganje draženja požiralnika in nastanka razjed.

Če pride do draženja želodca, je priporočljivo doksiciklin jemati s hrano ali popiti z mlekom. Študije kažejo, da sočasno uživanje hrane ali mleka na absorpcijo doksiciklina nima bistvenega vpliva.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Doksivibra je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na učinkovino, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na katerega od tetraciklinov.
- nosečnosti in dojenju (glejte poglavje 4.6).
- otrocih, starih 8 let ali manj, razen v primeru hudih ali življenjsko ogrožajočih stanj, ko pričakujemo, da bodo možne koristi odtehtale tveganja, in ni na voljo drugega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Doksivibra se ne sme predpisati bolnikom z zožitvami požiralnika, na primer s strikturo ali z ahalazijo.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Pediatrska populacija

Podobno kot drugi tetraciklini doksiciklin tvori stabilen kalcijev kompleks v tkivih, ki tvorijo kosti. Pri nedonošenčkih, ki so jim dajali peroralni tetraciklin v odmerkih 25 mg/kg na 6 ur, so opazili zmanjšano rast fibule. Izkazalo se je, da je ta reakcija po prekinitvi uporabe zdravila reverzibilna.

Uporaba tetraciklinov v času razvoja zob (druga polovica nosečnosti, obdobje dojenčka in pri otroku, mlajšemu od 8 let) lahko povzroči trajno obarvanje zob (rumeno-sivo-rjavo). Ta neželeni učinek je pogostejši pri dolgotrajni uporabi zdravil, opažali pa so ga tudi po ponavljajočem se kratkotrajnem zdravljenju. Poročali so tudi o hipoplaziji sklenine. Uporaba doksiciklina je kontraindicirana pri pediatrskih bolnikih, starih 8 let ali manj, razen v primeru hudih ali življenjsko ogrožajočih stanj (npr. mrzlica Skalnega gorovja), ko pričakujemo, da bodo možne koristi odtehtale tveganja, in ni na voljo drugega zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

Čeprav je tveganje za trajno obarvanje zob pri otrocih, starih od 8 do 12 let, majhno, mora biti uporaba doksiciklina v primerih, ko ni na voljo drugih zdravil, le-ta niso učinkovita ali so kontraindicirana, dobro utemeljena.

## Splošno

Pri bolnikih, ki so prejeli doksiciklin, so poročali o hudih kožnih reakcijah, kot so eksfoliativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza in kožna reakcija z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi huda kožna reakcija, je treba nemudoma prekiniti z uporabo doksiciklina in uvesti primerno zdravljenje.

Pri uporabi tetraciklinov, vključno z doksiciklinom, so poročali o benigni intrakranialni hipertenziji (pseudotumor cerebri), ki je običajno prehodna, vendar so pri uporabi tetraciklinov, vključno z doksiciklinom, poročali o primerih trajne izgube vida zaradi benigne intrakranialne hipertenzije (pseudotumor cerebri). Če se med zdravljenjem pojavijo motnje vida, je treba nemudoma opraviti oftamološki pregled. Intrakranialni tlak lahko ostane zvišan še nekaj tednov po prenehanju jemanja zdravila, zato je treba bolnike nadzorovati, dokler ne dosežejo stabilnega kliničnega stanja. Sočasni uporabi izotretinoina in doksiciklina se je treba izogibati, saj je znano, da izotretinoin prav tako povzroča benigno intrakranialno hipertenzijo (pseudotumor cerebri) (glejte poglavje 4.5).

Po zdravljenju s praktično vsemi protimikrobnimi zdravili, vključno z doksiciklinom, so poročali o psevdomembranskem kolitisu, ki je lahko blag ali pa celo življenjsko ogrožajoč. Pomembno je, da pri bolnikih, pri katerih se po zdravljenju s protimikrobnimi zdravili pojavi diareja, pomislimo na to diagnozo.

Posledica uporabe antibiotikov je včasih lahko prekomerna rast neobčutljivih organizmov, vključno z glivami. Zato je pomembno stalno opazovanje bolnika. Če se pojavi odporen organizem, je treba zdravljenje z antibiotikom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so prejeli doksiciklin, so poročali o primerih poškodb požiralnika (ezofagitisa in razjed), od katerih so bili nekateri resni. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravilo vzamejo raztopljeno v kozarcu vode, naj ostanejo v vzravnem položaju in naj ne jemljejo zdravila pred spanjem (glejte poglavje 4.2).

Antianabolno delovanje tetraciklinov lahko povzroči zvišanje dušika sečnine v krvi. Do sedaj opravljene študije kažejo, da se ta antianabolni učinek pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ne pojavi pri uporabi doksiciklina.

Redko so poročali o nenormalnem delovanju jeter, tako po peroralni in parenteralni uporabi tetraciklinov, vključno z doksiciklinom.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je potrebno redno laboratorijsko preverjanje delovanja organskih sistemov, vključno s hematopoetskim sistemom, ledvicami in jetri.

Pri nekaterih posameznikih, ki so jemali tetracikline, vključno z doksiciklinom, se je po izpostavljenosti soncu pojavila fotosenzitivnostna reakcija, zaradi česar je bila koža bolj nagnjena k sončnim opeklinam. Bolnike, pri katerih je verjetno, da bodo izpostavljeni sončnim ali ultravijoličnim žarkom, je treba opozoriti, da je taka reakcija po uporabi tetraciklinov možna; ob prvem pojavu kožnega eritema je treba zdravljenje prekiniti.

Med zdravljenjem spolno prenosljivih bolezni je ob sumu na sifilis treba izvesti ustrezne diagnostične preiskave, vključno s pregledom temnega polja ("dark field examination"). V vseh takih primerih je treba vsaj 4 mesece izvajati mesečne serološke teste.

Okužbe, ki jih povzročajo betahemolitični streptokoki skupine A, je treba zdraviti vsaj 10 dni.

Za zdravljenje okužb zgornjih dihal, povzročenih z betahemolitičnimi streptokoki skupine A, je ponavadi zdravilo prve izbire penicilin, tudi za preprečevanje revmatične vročice.

Tetraciklini lahko poslabšajo sistemski eritematozni lupus (SLE - systemic lupus erythematosus) (glejte poglavje 4.8).

Tetraciklini niso zdravilo prve izbire za stafilokokne okužbe.

Določen delež sevov *Streptococcus pyogenes* in *Enterococcus faecalis* je odpornih na tetracikline (glejte poglavje 5.1).

#### Informacije za bolnike

Vsem bolnikom, ki jemljejo doksiciklin, je treba svetovati naslednje:

- Med zdravljenjem z doksiciklinom naj se izogibajo direktni izpostavljenosti soncu ali umetni ultravijolični svetlobi in da naj zdravljenje prekinemo, če se pojavi fototoksičnost (npr. spremembe na koži). Uporabljajo naj kremo z zaščitnim faktorjem in ostala varovalna sredstva.
- Med jemanjem doksiciklina naj pijejo dovolj tekočin, da bi se izognili draženju požiralnika in nastanku razjed.
- Razložiti jim je treba, da je absorpcija tetraciklinov zmanjšana ob sočasnem jemanju bizmutovega subsalicilata.
- Razložiti jim je treba, da utegne doksiciklin povečati pojavnost vaginalne kandidoze.
- Nekateri okuženi bolniki lahko kmalu po začetku zdravljenja z doksiciklinom doživijo Jarisch-Herxheimerjevo reakcijo. Bolnikom je treba pojasniti, da gre za običajno posledico antibiotičnega zdravljenja okužb s spirohetami, ki izzveni sama.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Poročali so o podaljšanem protrombinskem času pri bolnikih, ki so jemali varfarin in doksiciklin. Tetraciklini zavirajo aktivnost plazemskega protrombina, zato bodo morda potrebni nižji odmerki sočasnih antikoagulantnih zdravil.

Ker bakteriostatična zdravila utegnejo vplivati na baktericidno delovanje penicilina, je priporočljivo, da zdravila Doksivibra ne uporabljate skupaj s penicilinom.

Absorpcija tetraciklinov je lahko zmanjšana ob sočasni uporabi antacidov, ki vsebujejo aluminij, kalcij, magnezij, ali drugimi zdravili, ki vsebujejo te katione, ter drugimi zdravili, ki vsebujejo železo in bizmutove soli.

Če bolniki sočasno uživajo alkohol ali jemljejo barbiturate, karbamazepin ali fenitoin, je lahko razpolovni čas doksiciklina v serumu krajši.

Poročali so o smrtni ledvični toksičnosti po sočasni uporabi tetraciklinov in metoksiflurana.

Učinkovitost peroralnih kontraceptivov je lahko ob sočasni uporabi tetraciklinov zmanjšana.

Sočasni uporabi izotretinoina ali drugih sistemskih retinoidov in doksiciklina se je treba izogibati, saj je uporaba teh zdravil povezana z benigno intrakranialno hipertenzijo (pseudotumor cerebri) (glejte poglavje 4.4).

#### Vpliv na laboratorijske rezultate

Lahko pride do lažno zvišanih vrednosti ravni kateholaminov v urinu zaradi vpliva na fluorescenčni test.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Študije na živalih so pokazale, da tetraciklini prehajajo preko placente; našli so jih v tkivih ploda in imajo lahko škodljiv vpliv na razvijajoči se plod (pogosto v povezavi z zaostankom razvoja skeleta). Študije na živalih niso pokazale tveganja za teratogenost.

Študije o uporabi doksicikina pri nosečnicah niso bile izvedene.

Zdravilo Doksivibra je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

### Dojenje

Doksiciklina se ne sme uporabljati pri doječih materah, ker so tetraciklini, vključno z doksiciklinom, prisotni v mleku doječih mater, ki jemljejo ta zdravila.

Podobno kot drugi tetraciklini tudi doksiciklin tvori stabilen kalcijev kompleks v tkivih, ki tvorijo kosti. Pri nedonošenčkih, ki so prejeli peroralni tetraciklin v odmerkih 25 mg/kg vsakih 6 ur, so opazili zmanjšano hitrost rasti fibule. Izkazalo se je, da je ta reakcija po prekinitvi uporabe zdravila reverzibilna (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Doksivibra je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu doksiciklina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Ni podatkov, ki bi kazali, da doksiciklin vpliva na tovrstne sposobnosti.

## 4.8 Neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli tetracikline, vključno z doksiciklinom, so opazili naslednje neželene učinke. Neželeni učinki so opisani v skladu s terminologijo MedDRA.

V spodnji preglednici so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Neznana pogostnost
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			hemolitična anemija, nevtropenija, trombocitopenija, eozinofilija	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	preobčutljivost (vključno z anafilaktičnim šokom, anafilaktično reakcijo, anafilaktoidno reakcijo, angioedemom, poslabšanjem sistemskega eritematoznega lupusa (glejte		kožna reakcija z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), Jarisch-Herxheimerjeva reakcija <sup>b</sup>	

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti ≥ 1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Občasni ≥ 1/1000 do &lt; 1/100</b>	<b>Redki ≥ 1/10 000 do &lt; 1/1000</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
	poglavje 4.4), perikarditisom, serumsko boleznijsko, Henoch- Schönleinovo purpuro, hipotenzijo, dispnejo, tahikardijo, perifernim edemom in urtikarijo)			
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>			rjavo-črna mikroskopsko majhna obarvanja ščitničnega tkiva	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			zmanjšan apetit	
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol		benigna intrakranialna hipertenzija (pseudotumor cerebri) <sup>a</sup> , izbočena fontanela	
<b>Očesne bolezni</b>			motnja vida <sup>d</sup>	
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			tinitus	
<b>Žilne bolezni</b>			zardevanje	
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea/bruhanje	dispepsija (zgaga/gastritis)	pankreatitis; pseudomembranski kolitis; kolitis, ki ga povzroča <i>C. difficile</i> ; razjeda požiralnika, ezofagitis, enterokolitis, vnetne lezije (z razraščanjem kandide) v anogenitalnem predelu, disfagija, bolečine v trebuhu, diareja, glositis,	obarvanje zob <sup>e</sup>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			hepatotoksičnost, hepatitis, nenormalno delovanje jeter	

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Neznana pogostnost
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	fotosenzitivnostne reakcije; izpuščaj, vključno z makulopapularnim in eritematoznim izpuščajem		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, fiksni medikamentozni eksantem, hiperpigmentacija kože <sup>c</sup> , foto oniholiza	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			artralgija, mialgija	
<b>Bolezni sečil</b>			zvišanje ravni sečnine v krvi	

<sup>a</sup> V povezavi s tetraciklini, vključno z doksiciklinom, so poročali o benigni intrakranialni hipertenziji z možnimi simptomi, kot so glavobol, bruhanje, motnje vida vključno z zamegljenim vidom, skotomom, diplopijo ali trajno izgubo vida. Pojav kliničnih simptomov, vključno z glavobolom ali motnjami vida, naj bi nakazoval na možno diagnozo intrakranialne hipertenzije. Če se med zdravljenjem s tetraciklini pojavi sum na povišan intrakranialni tlak, je treba dajanje zdravila prekiniti.

<sup>b</sup> Zdravljenje z doksiciklinom ob okužbi s spirohetami.

<sup>c</sup> Ob kronični uporabi doksiciklina.

<sup>d</sup> Povezano z benigno intrakranialno hipertenzijo (pseudotumor cerebri).

<sup>e</sup> Pri uporabi doksiciklina so poročali o reverzibilnem in površinskem obarvanju stalnih zob, vendar pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja zdravljenje prekinemo in uvedemo simptomatsko in podporno zdravljenje.

Dializa ne spremeni serumskega razpolovnega časa in zato ni primerna za zdravljenje prevelikega odmerjanja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, tetraciklini  
Oznaka ATC: J01AA02

#### Mehanizem delovanja

Doksiciklin je antibiotik iz tetraciklinske skupine, ki zavira translacijo bakterijskih beljakovin tako, da se veže na ribosomsko podenoto 30S in blokira vstop aminoacilnih molekul tRNK na mestu A ribosoma ter tako prepreči dodajanje ostankov amino kislin k rastočim peptidnim verigam.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Študije na živalih kažejo, da je FK/FD razmerje, ki se uporablja za napoved učinkovitosti doksiciklina, enako razmerju med površino pod krivuljo koncentracije proti času (Area Under Curve, AUC) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK).

#### Mehanizem odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti na doksiciklin sta:

- tvorba iztočne črpalke, ki znižuje znotrajcelično koncentracijo antibiotika
- in
- tvorba beljakovin, ki ščitijo ribosome pred učinki doksiciklina.

#### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti MIK za doksiciklin, ki jih je določil Evropski odbor za testiranje učinkovitosti na protimikrobna zdravila (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), verzija 9.0, 01.01.2019:

Vrsta	Občutljiva	Odporna
	MIK (mg/l)	
<i>Enterobacterales</i>	----	
<i>Pseudomonas</i> spp.	----	
<i>Acinetobacter</i> spp.	----	
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	----	
skupina A, B, C, G streptokokov	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1	> 2
streptokoki skupine Viridans	----	
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NP	
<i>Neisseria meningitidis</i>	----	
grampozitivni anaerobi	Opomba 1	
gramnegativni anaerobi	Opomba 1	
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1	> 1
<i>Campylobacter jejuni</i> in <i>coli</i>	Opomba 2	
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,5*	> 0,5*

Izolati, ki so občutljivi na tetraciklin, so občutljivi tudi na doksiciklin in minociklin. Izolati nekaterih stafilokokov, streptokokov in *H. influenzae*, odporni na tetraciklin, so lahko občutljivi na minociklin in/ali doksiciklin.

---- = občutljivosti teh vrst na doksiciklin ni priporočljivo preverjati, saj posamezna vrsta ni primerna za zdravljenje z doksiciklinom

\* = izolati občutljivi na tetraciklin so prav tako občutljivi na doksiciklin. Nekateri, ki so odporni na tetraciklin, pa so lahko občutljivi na doksiciklin. Uporabiti je treba metodo za določanje MIK, s katero se ugotovi občutljivost izolatov na doksiciklin, ki so že odporni na tetraciklin.

NP = ni dovolj podatkov o tem, ali je vrsta primerna za zdravljenje z doksiciklinom

Opomba 1: Za anaerobne bakterije obstajajo klinični dokazi o učinkovitosti doksiciklina pri polimikrobnih intraabdominalnih okužbah, vendar ni korelacije med vrednostmi MIK, podatki o farmakokinetiki in farmakodinamiki in kliničnim izidom. Zato mejne vrednosti za doksiciklin niso podane.

Opomba 2: Tetraciklin se lahko uporablja za dokazovanje občutljivosti na doksiciklin.

### Spekter protibakterijskega delovanja

Občutljivost bakterijskih vrst na doksiciklin je navedena v spodnji preglednici.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju resnih okužb. Če je to potrebno, se je treba posvetovati s specialistom infektologom, če je lokalna odpornost taka, da je uporaba zdravila vsaj za nekatere vrste okužb vprašljiva.

NAVADNO OBČUTLJIVE VRSTE
<b><i>Aerobne grampozitivne bakterije</i></b>
<b><i>Aerobne gramnegativne bakterije</i></b>
<i>Bartonella bacilliformis</i> <i>Brucella</i> spp. <i>Calymmatobacterium granulomatis</i> <i>Campylobacter fetus</i> <i>Francisella tularensis</i> (prej znana kot <i>Pasteurella tularensis</i> ) <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Vibrio cholerae</i> (prej znana kot <i>Vibrio comma</i> ) <i>Yersinia pestis</i> (prej znana kot <i>Pasteurella pestis</i> )
<b><i>Druge</i></b>
<i>Actinomyces</i> spp. <i>Bacillus anthracis</i> <i>Balantidium coli</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Borrelia duttonii</i> <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Clostridium</i> spp. <i>Entamoeba</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp.

*Leptotrichia buccalis* (prej znana kot *Fusobacterium fusiforme*)  
*Leptospira* spp.  
*Listeria monocytogenes*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Plasmodium falciparum* (samo nespolne eritrocitne oblike)  
*Propionibacterium acnes*  
*Rickettsiae*  
*Treponema pallidum*  
*Treponema pertenue*  
*Ureaplasma urealyticum*

#### **VRSTE, PRI KATERIH UTEGNE BITI PROBLEM PRIDOBLJENA ODPORNOST**

##### ***Aerobne grampozitivne bakterije***

alfahemolitični streptokoki (*S. viridans*)  
*Enterococcus* (*E. faecalis* in *E. faecium*)  
*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

##### ***Aerobne gramnegativne bakterije***

*Acinetobacter* spp. (prej znana kot *Mima* in *Herellea* spp.)  
*Bacteroides* spp.  
*Enterobacter aerogenes*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella* spp.  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Shigella* spp.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Tetraciklini se zlahka absorbirajo.

Doksiciklin se po peroralni uporabi skoraj v celoti absorbira. Do sedaj opravljene študije kažejo, da na absorpcijo doksiciklina, za razliko od nekaterih drugih tetraciklinov, jemanje s hrano ali mlekom bistveno ne vpliva.

Pri prostovoljcih so pokazali, da predhodno zdravljenje z inhibitorjem protonske črpalke omeprazolom ne vpliva na biološko razpoložljivost doksiciklina, če ga uporabljamo v monohidratni obliki.

### Porazdelitev

Do različnih stopenj se veže na plazemske beljakovine.

### Izločanje

Nakopiči se v jetrih in žolču in izloča z urinom in blatom v visokih koncentracijah ter v biološko aktivni obliki.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvara ledvic*

Po uporabi odmerka 200 mg pri zdravih odraslih prostovoljcih je povprečna najvišja koncentracija v serumu po 2 urah dosegla 2,6 mcg/ml in po 24 urah dosegla vrednost 1,45 mcg/ml. Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina približno 75 ml/min) je delež izločanja doksiciklina preko ledvic približno 40 % v 72 urah. Pri osebah s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina manj kot 10 ml/min) lahko delež izločanja znaša samo 1-5 % v 72 urah. Študije pri osebah s hudo okvaro delovanja ledvic v primerjavi z zdravimi osebami niso pokazale pomembnih razlik v razpolovnem času doksiciklina v serumu (meje 18 do 22 ur).

### Otroci in mladostniki (stari od 2 do 18 let)

Populacijska farmakokinetična analiza redkih podatkov o koncentraciji doksiciklina v odvisnosti od časa po standardnem intravenskem (i.v.) in peroralnem odmerjanju pri 44 pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 18 let) je pokazala, da se alometrično preračunani očistek (CL – clearance) doksiciklina pri pediatričnih bolnikih, starih od  $\geq 2$  do  $\leq 8$  let (mediana [razpon] 3,58 [2,27–10,82] l/h/70 kg, n = 11), ni pomembno razlikoval od tistega pri pediatričnih bolnikih, starih od  $> 8$  do 18 let (3,27 [1,11–8,12] l/h/70 kg, n = 33). Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso  $\leq 45$  kg se CL doksiciklina, normaliziran na telesno maso, pri bolnikih, starih od  $\geq 2$  do  $\leq 8$  let (mediana [razpon] 0,071 [0,041–0,202] l/kg/h, n = 10), ni pomembno razlikoval od tistega pri bolnikih, starih od  $> 8$  do 18 let (0,081 [0,035–0,126] l/kg/h, n = 8). Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso  $> 45$  kg niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik v CL doksiciklina, normaliziranem na telesno maso, med tistimi, ki so bili stari od  $\geq 2$  do  $\leq 8$  let (0,050 l/kg/h, n = 1), in tistimi, ki so bili stari od  $> 8$  do 18 let (0,044 [0,014–0,121] l/kg/h, n = 25). V majhni kohorti pediatričnih bolnikov, ki so prejeli samo peroralno (n = 19) ali samo i.v. formulacijo (n = 21), niso opazili nobene klinično pomembne razlike v CL pri peroralnem oziroma i.v. odmerjanju.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki o varnosti za doksiciklin ne kažejo tveganja za genotoksičnost ali vpliva na sposobnost razmnoževanja, poročali pa so le o zmanjšani hitrosti gibanja spermatozoidov v ravni črti, brez vpliva na plodnost pri moških.

V študijah kancerogenosti pri podganah so pokazali, da imajo samice več benignih tumorjev mlečnih žlez, maternice in ščitnice. Te učinke so pripisovali hormonskemu delovanju.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
- mikrokristalna celuloza (E460)
- magnezijev stearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla z 8 (1 x 8 tablet v pretisnem omotu) ali 16 (2 x 8 tablet v pretisnem omotu) disperzibilnimi tabletami; pretisni omoti so iz PVC/aluminija.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855, Luxembourg, Luksemburg

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/12/00490/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07.12.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 16.03.2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.05.2024