

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Doksiciklin HF, 100 mg, kapsule, tvrde

INN: doksiciklin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 100 mg doksiciklina u obliku doksiciklin-hiklata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; azo boje - *Sunset Yellow E110* i *Brilliant Black E151*.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Prašak svetložute boje u tvrdim, neprovidnim tamnozelenim želatinskim kapsulama N° 2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Doksiciklin HF se primenjuje u lečenju različitih infekcija izazvanih osetljivim sojevima gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija i pojedinim drugim mikroorganizmima.

Infekcije respiratornog trakta:

- pneumonija i druge infekcije donjeg respiratornog trakta izazvane osetljivim sojevima bakterija: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i drugim mikroorganizmima;
- pneumonija izazvana mikroorganizmom *Mycoplasma pneumoniae*;
- lečenje hroničnog bronhitisa i sinuzitisa.

Infekcije urinarnog trakta:

- infekcije izazvane osetljivim sojevima bakterija *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* i drugim mikroorganizmima.

Polno prenosive bolesti:

- infekcije izazvane mikroorganizmom *Chlamydia trachomatis*, uključujući nekomplikovane infekcije uretre, endocerviksa i rektuma;
- negonokokni uretritis čiji je uzročnik *Ureaplasma urealyticum* (T-mycoplasma);
- infekcije izazvane bakterijom *Calymmatobacterium granulomatis* (novi naziv *Klebsiella granulomatis*).

Lek Doksiciklin HF se može koristiti kao druga terapijska opcija u lečenju gonoreje i sifilisa.

Kako lek Doksiciklin HF pripada grupi lekova koji se nazivaju tetraciklini, može se očekivati da će biti koristan u lečenju infekcija koje su osetljive na druge tetracikline kao što su:

Infekcije oka:

Lek Doksiciklin HF se primenjuje u terapiji trahoma, mada se uzročnik infekcije, sudeći po testu imunofluorescencije, ne može uvek eliminisati. Inkluzioni konjunktivitis se može lečiti lekom Doksiciklin HF primenjenim oralno kao monoterapija ili u kombinaciji sa lokalnom terapijom.

Infekcije izazvane rikecijama:

Rocky Mountain pegava groznica, tifusne groznice, *Q* groznica, endokarditis čiji je uzročnik *Coxiella*.

Ostale infekcije:

Psitakoza, bruceloza (u kombinaciji sa streptomycinom), kolera, bubonska kuga, rekurentna groznica izazvana krpeljima i vašima uključujući i stadijum 1 i 2 Lajmske bolesti, tularemija, sakagija, *malaria falciparum* rezistentna na hlorohin i akutna intestinalna amebijaza (u kombinaciji sa amebicidima). Infekcije izazvane osetljivim sojevima *Bacteroides species*, *Listeria species* i *Bacillus anthracis*.

Lek Doksiciklin HF se koristi kao druga terapijska opcija u lečenju leptospiroze, gasne gangrene i tetanusa.

Lek Doksiciklin HF je indikovano u profilaksi sledećih infekcija: tifusa koji se prenosi grinjama (*Scrub* tifus), putničke dijareje (uzročnik enterotoksična *Escherichia coli*), leptospiroze, malarije i kolere.

Potrebno je razmotriti zvanične smernice o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene**Doziranje****Odrasli i deca uzrasta od 12 do 18 godina**

Uobičajena dnevna doza leka Doksiciklin HF u lečenju akutnih infekcija kod odraslih i dece uzrasta od 12 do 18 godina je 200 mg prvog dana (kao pojedinačna doza ili podeljeno u dve jednake doze u razmaku od 12 sati) nakon čega sledi doza održavanja od 100 mg dnevno. U lečenju težih infekcija (posebno hroničnih infekcija urinarnog trakta) primenjuje se 200 mg dnevno tokom celokupnog trajanja terapije.

Deca uzrasta od 8 do 12 godina (videti odeljak 4.4)

Primena doksiciklina u terapiji akutnih infekcija kod dece uzrasta od 8 do 12 godina treba da bude pažljivo opravdana, u situacijama kada drugi lekovi nisu dostupni, verovatno nisu efikasni ili su kontraindikovani.

U navedenim okolnostima, doze za lečenje akutnih infekcija su:

- za decu telesne mase 45 kg ili manje – početna doza: 4,4 mg/kg (kao pojedinačna doza ili podeljeno u dve doze) sa dozom održavanja: 2,2 mg/kg (kao pojedinačna doza ili podeljeno u dve doze). Za lečenje teških infekcija, tokom celokupnog trajanja terapije treba primenjivati 4,4 mg/kg. Lekom Doksiciklin HF, kapsule, tvrde, nije moguće postići doze manje od 100 mg. U slučaju potrebe za postizanjem doza manjih od 100 mg, potrebno je primeniti drugi lek dostupan na tržištu Republike Srbije, odgovarajućeg farmaceutskog oblika i jačine, kojim se može postići potrebna doza doksiciklina.
- za decu telesne mase preko 45 kg – treba koristiti dozu koja se primenjuje kod odraslih.

Deca od rođenja do uzrasta od 8 godina

Doksiciklin ne treba koristiti kod dece mlađe od 8 godina zbog rizika od diskoloracije zuba (videti odeljak 4.4 i 4.8)

Preporučeno doziranje u specifičnim infekcijama**Polno prenosive bolesti:**

100 mg dva puta dnevno tokom 7 dana, preporučuje se u slučaju sledećih infekcija: nekomplikovane infekcije uretre, endocerviksa ili rektuma izazvane mikroorganizmom *Chlamydia trachomatis*, negonokokni uretritis čiji je izazivač *Ureaplasma urealyticum*.

Nekomplikovane gonokokne infekcije (izuzev anorektalnih infekcija kod muškaraca):

100 mg doksiciklina dva puta dnevno tokom 7 dana uz intramuskularnu primenu ceftriaksona.

Akutni epididimo-orhitis izazvan mikroorganizmom *Chlamydia trachomatis* ili *Neisseria gonorrhoea*:

100 mg doksiciklina dva puta dnevno tokom 10 dana, uz intramuskularnu primenu ceftriaksona.

Primarni i sekundarni sifilis:

Pacijenti koji su alergični na penicilin (a nisu trudnice) i imaju primarni ili sekundarni sifilis, mogu se lečiti po sledećem terapijskom režimu: doksiciklin 100 mg oralno dva puta dnevno tokom dve nedelje, kao alternativa penicilinskoj terapiji.

Rekurentne groznice koje se prenose vašima ili krpeljima i tifus koga prenose vaši:

Pojedinačna doza od 100 ili 200 mg, u skladu sa težinom bolesti.

Rana faza Lajmske bolesti (stadijum 1 i 2):

100 mg dva puta dnevno tokom 10-30 dana u zavisnosti od kliničkih znakova, simptoma i terapijskog odgovora.

***Malaria falciparum* rezistentna na hlorohin**

200 mg dnevno, najmanje 7 dana. Zbog potencijalnog razvoja teške kliničke slike, pacijentu zajedno sa lekom Doksiciklin HF uvek treba davati i brzodelujući šizontocid poput hinina; preporučene doze hinina variraju u zavisnosti od područja.

Profilaksa malarije:

100 mg dnevno kod odraslih i dece starijih od 12 godina. Profilaksa može početi 1-2 dana pre putovanja u malarična područja. Profilaktičnu primenu leka treba nastaviti svakodnevno tokom boravka u malaričnim područjima i 4 nedelje po napuštanju tih područja.

Za najnovije savete o rezistenciji i odgovarajućoj hemoprofilaksi za određeno geografsko područje, treba konsultovati važeće smernice ili Referentne laboratorije za malariju.

Terapija i selektivna profilaksa kolere kod odraslih:

300 mg u jednoj dozi.

Prevenција tifusa koji se prenosi grinjama (*Scrub* tifus):

200 mg u pojedinačnoj dozi, jednom nedeljno.

Prevenција putničke dijareje kod odraslih:

200 mg prvog dana putovanja (primenjenih kao pojedinačna doza ili po 100 mg u razmaku od 12 sati) nakon čega se primenjuje doza od 100 mg dnevno tokom celokupnog boravka u geografskom području zahvaćenom infekcijom. Ne postoje podaci o upotrebi leka u profilaktičke svrhe koja traje duže od 21 dan.

Terapija leptospiroze:

100 mg dva puta dnevno tokom 7 dana.

Prevenција leptospiroze:

200 mg jedanput svake sedmice za vreme boravka u geografskom području zahvaćenom infekcijom i 200 mg po završetku putovanja. Ne postoje podaci o upotrebi leka u profilaktičke svrhe duže od 21 dan.

Infekcije izazvane osetljivim sojevima *Bacillus Anthracis*

Odrasli: 100 mg doksiciklina, oralno, dva puta dnevno tokom 60 dana.

***Rocky Mountain* pegava groznica**

Doksiciklin je terapija prvog izbora za odrasle i decu svih uzrasta.

- Odrasli: 100 mg na svakih 12 sati.
- Deca: Za decu telesne mase manje od 45 kg doza je 2,2 mg/kg telesne mase, dva puta dnevno.

Deca telesne mase 45 kg ili više treba da prime dozu za odrasle (videti odeljak 4.4 deo Pedijatrijska populacija)

Pacijente treba lečiti najmanje 3 dana nakon prestanka povišene telesne temperature i sve dok se ne potvrdi kliničko poboljšanje. Lečenje treba da traje najmanje 5 - 7 dana.

Posebne populacije:

Primena kod starijih pacijenata:

Lek Doksiciklin HF se može primenjivati kod starijih pacijenata u uobičajenim dozama bez posebnih mera opreza. U slučaju prisutnog oštećenja funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcije jetre:

Lek Doksiciklin HF treba primenjivati uz mere opreza kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili kod pacijenata koji uzimaju potencijalno hepatotoksične lekove.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega:

Do sada sprovedene studije ukazuju da primena doksiciklina u uobičajenim preporučenim dozama, ne dovodi do akumulacije antibiotika kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Način primene

Lek Doksiciklin HF, kapsule, tvrde treba uzeti sa odgovarajućom količinom tečnosti (najmanje 100 mL vode). Kapsulu treba uzeti u sedećem ili stojećem položaju, a pacijenta treba posavetovati da ostane u uspravnom položaju najmanje 30 minuta posle uzimanja doze leka. Takođe, lek Doksiciklin HF kapsule, tvrde, treba uzimati znatno pre odlaska na spavanje, kako bi se smanjio rizik od iritacije i ulceracija ezofagusa. Preporuka je da se, u slučaju pojave iritacije želuca, lek Doksiciklin HF uzima sa hranom ili mlekom. Studije ukazuju da istovremeni unos hrane ili mleka ne utiče značajno na resorpciju doksiciklina.

Unos veće doze leka od preporučene može dovesti do povećanja incidencije neželjenih dejstava. Terapiju treba nastaviti najmanje 24 do 48 sati nakon povlačenja simptoma i povišene telesne temperature.

Ukoliko se lek primenjuje u terapiji streptokokne infekcije, treba nastaviti njegovu primenu još 10 dana da bi se sprečio razvoj reumatske groznice ili glomerulonefritisa.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na doksiciklin, na bilo koji drugi tetraciklin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Trudoća

Lek Doksiciklin HF je kontraindikovano u trudnoći. Izgleda da je rizik povezan sa primenom tetraciklina u trudnoći, uglavnom posledica dejstva na razvoj zuba i skeleta (videti odeljak 4.4 o primeni tetraciklina tokom perioda razvoja zuba).

Dojenje

Tetraciklini se izlučuju u majčino mleko i zato su kontraindikovani tokom perioda dojenja (videti odeljak 4.4 o primeni tetraciklina tokom perioda razvoja zuba).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pedijatrijska populacija

Kao i drugi tetraciklini, doksiciklin stvara stabilne komplekse sa kalcijumom u bilo kom tkivu koje stvara kosti. Smanjenje brzine rasta fibule zapaženo je kod prevremeno rođene dece koja su oralno dobijala tetracikline u dozi od 25 mg/kg na svakih 6 sati. Pokazalo se da je ova reakcija reverzibilna kada se prestane sa primenom leka.

Upotreba lekova iz grupe tetraciklina tokom razvoja zuba (u drugoj polovini trudnoće, kod novorođenčadi, odojčadi i dece izrasta do 8 godina) može dovesti do trajne diskoloracije zuba (promene boje zuba u žućkasto-sivkasto-braon). Ova neželjena reakcija je češća tokom dugotrajne upotrebe leka, ali je primećena i nakon ponovljenih kratkotrajnih primena. Takođe je prijavljena i hipoplazija gleđi. Doksiciklin se može primeniti kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 8 godina samo kada potencijalna korist prevazilazi rizik kod teških ili životno ugrožavajućih stanja (npr. *Rocky Mountain* pegava groznica) i samo kada ne postoji druga odgovarajuća terapija.

Iako je rizik od trajne promene boje zuba mali kod dece uzrasta od 8 do 12 godina, upotreba doksiciklina treba da bude pažljivo opravdana, u situacijama kada drugi lekovi nisu dostupni, verovatno nisu efikasni ili su kontraindikovani.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Lek Doksiciklin HF treba primenjivati uz mere opreza kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili kod pacijenata koji uzimaju potencijalno hepatotoksične lekove.

Izmenjena funkcija jetre je retko prijavljivana i može biti prouzrokovana kako oralnom, tako i parenteralnom primenom tetraciklina, uključujući i doksiciklin.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Izlučivanje doksiciklina putem bubrega je otprilike 40% za 72 sata kod osoba sa očuvanom funkcijom bubrega. Procenat izlučivanja može pasti na 1-5% za 72 sata kod osoba sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina manji od 10 mL/min). Studije nisu pokazale značajnu razliku u poluvremenu eliminacije doksiciklina u serumu kod osoba sa očuvanom funkcijom u odnosu na osobe sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Hemodijaliza ne menja poluvreme eliminacije doksiciklina u serumu. Antianaboličko dejstvo tetraciklina može dovesti do povećanja koncentracije uree u krvi. Do sada sprovedene studije ukazuju da se ovo antianaboličko dejstvo ne javlja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega pri primeni doksiciklina.

Ozbiljne reakcije kože

Kod pacijenata koji su primali doksiciklin, prijavljene su ozbiljne reakcije kože, kao što su eksfolijativni dermatitis, eritema multiforme, *Stevens-Johnson* sindrom, toksična epidermalna nekroliza i reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (videti odeljak 4.8). Ukoliko se jave ozbiljne reakcije kože, primenu doksiciklina treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

Fotosenzitivnost

Fotosenzitivnost koja se manifestuje preteranom reakcijom kože usled izlaganje sunčevoj svetlosti u vidu opekotina, opisana je kod pojedinaca koji su uzimali tetracikline, uključujući i doksiciklin (videti odeljak 4.8). Pacijente koji dolaze u kontakt sa direktnom sunčevom ili ultravioletnom svetlošću treba upozoriti da se prilikom upotrebe tetraciklina mogu javiti ovakve reakcije i da sa prvim znacima eritema na koži, treba da prekinu terapiju.

Fotooniholiza je takođe prijavljena kod pacijenata koji su primali doksiciklin (videti odeljak 4.8).

Benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri)

Prijavljena je pojava ispupčenih fontanela kod odojčadi koja su primala tetracikline. Benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri) je povezivana sa upotrebom tetraciklina, uključujući i doksiciklin. Benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri) je uglavnom prolazna, ali su tokom primene tetraciklina, uključujući i doksiciklin, zabeleženi slučajevi trajnog gubitka vida kao posledice benigne intrakranijalne hipertenzije (pseudotumor cerebri). Ukoliko tokom terapije dođe do poremećaja vida, neophodno je hitno obaviti oftalmološki pregled. Pošto intrakranijalni pritisak može da ostane povišen i nedeljama po prestanku primene leka, pacijente treba pratiti sve dok se njihovo stanje ne stabilizuje. Treba izbegavati istovremenu primenu izotretinoina ili drugih sistemskih retinoida sa doksiciklinom, jer se za izotretinoin zna da izaziva benignu intrakranijalnu hipertenziju (pseudotumor cerebri) (videti odeljak 4.5).

Prekomerni rast mikroorganizama

Upotreba antibiotika može povremeno dovesti do prekomernog rasta mikroorganizama koji su rezistentni na lek, uključujući i kandidu. Ukoliko dođe do pojave rezistencije, treba prekinuti primenu antibiotika i započeti odgovarajuću terapiju.

Pseudomembranozni kolitis je opisan kod primene skoro svih antibakterijskih lekova, uključujući i doksiciklin. Težina kliničke slike može varirati od blage do životno ugrožavajuće. Važno je uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se pojavi dijareja nakon primene antibakterijske terapije.

Dijareja povezana sa bakterijom *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile asociated diarrhea, CDAD*) je prijavljena pri upotrebi skoro svih antibakterijskih lekova, uključujući doksiciklin i po težini kliničke slike može varirati od blage dijareje do kolitisa sa smrtnim ishodom. Terapija antibakterijskim lekovima menja normalnu floru debelog creva što dovodi do prekomernog umnožavanja *C. difficile*.

C difficile luči toksine A i B koji doprinose razvoju CDAD.

Sojevi *C. difficile* koji luče hipertoksin uzrokuju povećanje morbiditeta i mortaliteta, jer ove infekcije mogu da budu refraktorne na antibiotsku terapiju što nekada zahteva kolektomiju. CDAD se mora uzeti u obzir kod svih pacijenata kod kojih dođe do pojave dijareje nakon primene antibiotika. Neophodno je uzeti detaljnu anamnezu, pošto je opisana pojava CDAD i posle duže od dva meseca nakon primene antibakterijskih lekova.

Ezofagitis

Prijavljeni su slučajevi ezofagitisa i ezofagealnih ulceracija kod pacijenata koji su primali lekove u obliku kapsula i tableta iz klase tetraciklina, uključujući doksiciklin. Većina ovih pacijenata uzimala je lekove neposredno pre spavanja ili sa neodgovarajućim količinama tečnosti.

Porfirija

Prijavljeni su retki slučajevi porfirije kod pacijenata koji su primali tetracikline.

Venerične bolesti

Prilikom lečenja veneričnih bolesti, gde se sumnja na istovremeno postojanje sifilisa, obavezno treba obaviti odgovarajuće dijagnostičke procedure, uključujući i ispitivanje u tamnom polju. U svim takvim slučajevima treba obavljati serološke kontrolne testove, jednom mesečno tokom najmanje 4 meseca.

Infekcije izazvane beta-hemolitičkim streptokokom

Infekcije izazvane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A se moraju lečiti najmanje 10 dana.

Miastenija gravis

Kod pacijenata sa miastenijom gravis neophodan je oprez pri primeni tetraciklina, jer ovi lekovi mogu da izazovu slabu neuromišićnu blokadu.

Sistemska lupus eritematozus

Tetraciklini mogu da izazovu egzacerbaciju sistemskog lupus eritematozusa (videti odeljak 4.8).

Metoksifluran

Neophodan je oprez pri primeni tetraciklina sa metoksifluranom (videti odeljak 4.5).

Jarisch-Herxheimer reakcija

Kod nekih pacijenata sa infekcijama spirohetama može se javiti *Jarisch-Herxheimer* reakcija kratko nakon početka lečenja doksiciklinom. Pacijente treba uveriti da se radi obično o samoograničavajućoj posledici antibiotskog lečenja infekcije koja je izazvana spirohetom.

Lek Doksiciklin HF sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Doksiciklin HF sadrži azo boje E110 i E151 koje mogu da izazovu alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Resorpcija doksiciklina može biti smanjena pri istovremenoj primeni antacida koji sadrže aluminijum, kalcijum, magnezijum ili drugih lekova koji sadrže ove katjone; kao i pri primeni oralnih lekova koji sadrže cink, soli gvožđa ili bizmut. Uzimanje doze ovih lekova treba vremenski maksimalno razdvojiti.

Kako bakteriostatski lekovi mogu interferirati sa baktericidnim dejstvom penicilina, savetuje se izbegavanje istovremene primene doksiciklina sa penicilinom.

Opisana je pojava produženog protrombinskog vremena kod pacijenata koji uzimaju varfarin i doksiciklin. Pošto tetraciklini dovode do smanjenja aktivnosti protrombina u plazmi, pacijentima koji su na antikoagulantnoj terapiji mogu biti potrebne manje doze antikoagulansa.

Poluvreme eliminacije doksiciklina u serumu može biti skraćeno kada pacijenti istovremeno primaju barbiturate, karbamazepin ili fenitoin. U tim situacijama treba razmotriti povećanje dnevne doze leka Doksiciklin HF.

Alkohol može skratiti poluvreme eliminacije doksiciklina.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva trudnoće ili probojnog krvarenja tokom istovremene primene tetraciklinskih antibiotika i oralnih kontraceptiva.

Doksiciklin može da dovede do povećanja koncentracije ciklosporina u plazmi. Istovremena primena ovih lekova zahteva pažljivo praćenje pacijenta.

Istovremena primena tetraciklina sa metoksifluranom može dovesti do renalne toksičnosti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Istovremenu primenu izotretinoina ili drugih sistemskih retinoida i doksiciklina treba izbegavati. Svaki od ovih lekova primenjen samostalno bio je povezan sa pojavom benigne intrakranijalne hipertenzije (pseudotumor cerebri) (videti odeljak 4.4).

Interakcije koje utiču na vrednosti laboratorijskih testova

Lažno povećanje koncentracije kateholamina u urinu može se javiti kao posledica interferiranja sa testom fluorescencije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Videti odeljak 4.3

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj doksiciklina na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja teškim mašinama nije ispitivan. Ne postoje dokazi koji ukazuju da doksiciklin može da utiče na ove sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće neželjene reakcije zapažene su kod pacijenata koji su primali tetracikline, uključujući doksiciklin.

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Vaginalna infekcija	Infekcija izazvana kandidom	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Hemolitička anemija, neutropenija, trombocitopenija, eozinofilija	
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost (uključujući anafilaktički šok, anafilaktičku reakciju, anafilaktoidnu reakciju, angioedem, egzacerbaciju sistemskog eritemskog lupusa (videti odeljak 4.4), perikarditis, serumsku bolest, <i>Henoch-Schönlein</i> purpuru, hipotenziju, dispneju, tahikardiju, periferni edem i urtikariju)		Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), <i>Jarisch-Herxheimer</i> -ova reakcija ^b (videti odeljak 4.4)	
Endokrini poremećaji			Braon-crna mikroskopska diskoloracija tkiva tireoidne žlezde	
Poremećaji metabolizma i ishrane			Porfirija, smanjen apetit	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja		Anksioznost, benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri) ^a , ispupčena fontanela	
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus	
Poremećaji oka			Poremećaji vida ^d	
Vaskularni poremećaji			Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina/povraćanje	Dispepsija (gorušica/gastritis)	Pankreatitis, pseudomembranozni kolitis, kolitis izazvan	Diskoloracija zuba ^e

			bakterijom <i>Clostridium difficile</i> , ezofagealni ulkus, ezofagitis, enterokolitis, zapaljenjske lezije (uz prekomeran rast gljivica) u anogenitalnoj regiji, disfagija, abdominalni bol, dijareja, glositis, stomatitis	
Hepatobilijarni poremećaji			Insuficijencija jetre, hepatitis, hepatotoksičnost, žutica, poremećaj funkcije jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Fotosenzitivne reakcije, osip, uključujući makulopapularni i eritematozni osip		Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> sindrom, multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis, fotooniholiza, hiperpigmentacija kože ^c	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Artralgija, mialgija	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Povećane vrednosti uree u krvi	

^a Prijavljeno je da su tetraciklini, uključujući doksiciklin, povezani sa benignom intrakranijalnom hipertenzijom i simptomima kao što su glavobolja, povraćanje, problemi sa vidom, uključujući zamućen vid, skotom, diplopiju, i permanentni gubitak vida. Kliničke manifestacije kao što su glavobolja i problemi sa vidom mogu biti povezani sa verovatnom dijagnozom intrakranijalne hipertenzije. Ukoliko se posumnja na rast intrakranijalnog pritiska tokom terapije tetraciklinima, terapiju treba prekinuti.

^b Kada se doksiciklin primenjuje u terapiji infekcija izazvanih spirohetama

^c Kod hronične primene doksiciklina

^d Povezan sa benignom intrakranijalnom hipertenzijom (pseudomotor cerebri)

^e Reverzibilna i superficijalna promena boje stalnih zuba je prijavljena pri primeni doksiciklina, ali se iz trenutno dostupnih podataka učestalost javljanja ne može proceniti

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Akutno predoziranje antibioticima je retko. Ukoliko je došlo do predoziranja, treba prekinuti primenu leka. Indikovana je primena gastrične lavaže i odgovarajuća suportivna terapija.

Dijaliza nema uticaja na poluvreme eliminacije leka u serumu, tako da njena primena nije od koristi u terapiji predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, tetraciklini

ATC šifra: J01AA02

Doksiciklin je prvenstveno bakteriostatik i smatra se da antimikrobno dejstvo ispoljava tako što inhibira sintezu proteina. Doksiciklin je aktivan protiv širokog spektra gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija i pojedinih drugih mikroorganizama.

Doksiciklin ima visok stepen liposolubilnosti i mali afinitet za kalcijum. Veoma je stabilan u normalnom serumu kod ljudi. Doksiciklin se ne razgrađuje u epianhidro formu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Tetraciklini se lako resorbuju i u različitom stepenu vezuju za proteine plazme. Preko jetre koncentrišu se u žuči i izlučuju putem urina i fecesa u velikim koncentracijama i to u biološki aktivnom obliku. Doksiciklin se praktično potpuno resorbuje posle oralne primene. Do sada objavljene studije ukazuju da na resorpciju doksiciklina, za razliku od drugih tetraciklina, ne utiče značajno unos hrane ili mleka.

Nakon doze od 200 mg, prosečna maksimalna koncentracija doksiciklina u serumu kod zdravih odraslih dobrovoljaca iznosila je 2,6 mikrograma/mL nakon 2 sata, uz smanjenje do 1,45 mikrograma /mL, 24 sata po primeni leka.

Studije nisu pokazale značajne razlike u poluvremenu eliminacije doksiciklina u serumu (u rasponu od 18 do 22 sata) kod osoba sa očuvanom ili teško oštećenom funkcijom bubrega.

Hemodijaliza ne utiče na poluvreme eliminacije doksiciklina u serumu.

Deca i adolescenti (uzrasta 2 do 18 godina)

Populaciona farmakokinetička analiza oskudnih podataka o koncentraciji doksiciklina u zavisnosti od vremena (engl. *concentration-time data*) nakon standardne intravenske (i.v.) i oralne primene doksiciklina kod 44 pedijatrijska pacijenta (uzrasta 2 do 18 godina) pokazala je da se alometrijski skaliran klirens (CL) doksiciklina kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od ≥ 2 do ≤ 8 godina (medijana [raspon] 3,58 [2,27-10,82] L/h/70 kg, N=11) nije značajno razlikovao od onog kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od > 8 do 18 godina (3,27 [1,11-8,12] L/h/70 kg, N=33). Kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase ≤ 45 kg, CL doksiciklina normalizovan prema telesnoj masi kod pacijenata ≥ 2 i ≤ 8 godina (medijana [raspon] 0,071 [0,041-0,202] L/kg/h, N=10) se nije značajno razlikovao od onog kod pacijenata uzrasta od > 8 do 18 godina (0,081 [0,035-0,126] L/kg/h, N=8). Kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase > 45 kg, nisu primećene klinički značajne razlike u CL doksiciklina normalizovanom prema telesnoj masi između pacijenata uzrasta od ≥ 2 i ≤ 8 godina (0,050 L/kg/h, N=1) i pacijenata > 8 i 18 godina (0,044 [0,014-0,121] L/kg/h, N=25). U maloj kohorti pedijatrijskih pacijenata koji su primali samo oralnu (N=19) ili samo intravensku (N=21) formulaciju leka, nije primećena klinički značajna razlika u CL doksiciklina između oralne i intravenske primene.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije primenljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

- Laktoza, monohidrat;
- Skrob, kukuruzni;
- Magnezijum-stearat;
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- Natrijum-laurilsulfat.

Sastav kape tvrde želatinske kapsule N°2

- Titan dioksid (E 171);
- Boja: *Quinoline Yellow* (E 104);
- Boja: *Sunset Yellow* (E 110);
- Boja: *Brilliant Black* (E 151);
- Boja: *Patent Blue V* (E131).

Sastav tela tvrde želatinske kapsule N°2:

- Titan dioksid (E 171);
- Boja: *Quinoline Yellow* (E 104);
- Boja: *Sunset Yellow* (E 110);
- Boja: *Brilliant Black* (E 151);
- Boja: *Patent Blue* (E131).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/Al u kome se nalazi 5 kapsula tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 5 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00356-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.03.1994.

Datum poslednje obnove dozvole: 20.02.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2023.