

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

HIRAMICIN

HIRAMICIN 100 mg kapsule *doksiciklin*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadrži 100 mg doksiciklina u obliku hklata.
Za popis pomoćnih tvari vidi poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Doksiciklin je klinički djelotvoran u liječenju raznih infekcija uzrokovanih osjetljivim sojevima gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, kao i određenim drugim mikroorganizmima.

Doksiciklin se koristi za liječenje različitih infekcija izazvanih osjetljivim uzročnicima:

- akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, sinusitis;
- infekcije uzrokovane *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* i drugim mikroorganizmima;
- infekcije mokraćnog sistema uzrokovane s *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* i drugim mikroorganizmima;
- spolno prenosive bolesti (negonorični uretritis uzrokovan *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum*, nekomplikirane gonokokne infekcije uzrokovane osjetljivim uzročnicima, prostatitis, sifilis, limfogranuloma venerum, čankir);
- ostale klamidijske infekcije (inkluzijski konjunktivitis, trahom, psitakoza);
- neke kožne bolesti (akne i rozacea, antraks, aktinomikoza);
- borelijoza (povratna groznica, Lyme borelijoza);
- rikecioze (pjegava groznica Stijenjaka, pjegavi tifus, Q-groznica, mediteranska groznica);
- crijevne infekcije (šigelozna, amebijaza, kolera);
- tularemija, melioidoza, bruceloza, nokardioza, leptospiroza, tropska sprue, Wippleova bolest.

4.2. Doziranje i način primjene

Hiramicin kapsule treba uzimati s dovoljnom količinom tekućine (najmanje 100 ml vode) i to u stojećem ili sjedećem položaju, a bolesniku treba savjetovati da ostane u uspravnom položaju najmanje trideset minuta nakon primjene lijeka. Hiramicin kapsule treba uzeti dosta vremena prije odlaska na spavanje kako bi se smanjio rizik od iritacije i ulceracije jednjaka. U slučaju iritacije želuca, preporučuje se uzimanje Hiramicin kapsula s hranom ili mlijekom. Ispitivanja su pokazala da istovremeno uzimanje hrane ili mlijeka ne utječe bitno na apsorpciju doksiciklina.

Primjena doksiciklina u dozama većima od preporučenih može povećati učestalost neželjenih efekata.

Terapiju treba nastaviti najmanje 24 do 48 sati nakon povlačenja simptoma i pada temperature.

Odrasli i djeca starija od 12 godina i teža od 50 kg

Uobičajena doza doksiciklina u liječenju akutnih infekcija kod odraslih bolesnika je 200 mg prvog dana (u jednostrukoj dozi ili podijeljenoj u dvije jednake doze u razmaku od 12 sati), a doza održavanja je 100 mg dnevno. U kontroli težih infekcija (posebice kroničnih infekcija urinarnog trakta), doza iznosi 200 mg dnevno.

Nekomplikirane gonokokne infekcije i negonorične infekcije uzrokovane *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg (1 kapsula) svakih 12 sati (tj. dvije kapsule u razmaku od 12 sati), tokom 7 dana.

Sifilis: 100 mg svakih 12 sati tokom 2 tjedna.

Djeca

Djeca mlađa od 12 godina ne smiju uzimati doksiciklin (vidi Poglavlje 4.3).

Zbog doze doksiciklina, kapsule nisu primjenjive za liječenje djece tjelesne težine manje od 50 kg.

Za podatke o primjeni doksiciklina kod djece starije od 12 godina i teže od 50 kg, vidi doziranje kod odraslih bolesnika.

Stariji bolesnici

U uobičajenoj dozi doksiciklin se može primjenjivati bez posebnih mjera opreza. Nije potrebno podešavanje doze u slučaju oštećenja bubrežne funkcije.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Doksiciklin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije ili bolesnika koji primaju potencijalno hepatotoksične lijekove.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Dosadašnja ispitivanja pokazala su da primjena doksiciklina u uobičajenim preporučenim dozama ne dovodi do nakupljanja antibiotika kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

4.3. KONTRAINDIKACIJE

Preosjetljivost na doksiciklin, bilo koji sastojak lijeka ili tetraciklinske antibiotike. Zbog mogućnosti trajne obojenosti zuba, smetnji koštanog rasta i hipoplazije zubne cakline, doksiciklin je kontraindiciran kod djece mlađe od 12 godina.

Doksiciklin je kontraindiciran tokom trudnoće i dojenja, uglavnom zbog njegovog učinka na zube i razvoj koštanog sistema.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjena kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom

Doksiciklin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili bolesnika koji primaju potencijalno hepatotoksične lijekove.

Poremećaji jetrene funkcije zabilježeni su rijetko i bili su uzrokovani i oralnom i parenteralnom primjenom tetraciklina, uključujući doksiciklin.

Primjena kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom

Izlučivanje doksiciklina bubrežima je oko 40 % tokom 72 sata kod pojedinaca s normalnom bubrežnom funkcijom. Postotak izlučivanja doksiciklina bubrežima može pasti na razinu od tek 1 - 5 % tokom 72 sata kod pojedinaca s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina manji od 10 ml/min). Ispitivanja nisu pokazala značajne razlike između poluvremena eliminacije doksiciklina u serumu kod pojedinaca s normalnom ili teško oštećenom bubrežnom funkcijom. Hemodijaliza ne mijenja vrijeme poluvremena eliminacije u serumu.

Anti-anaboličko djelovanje tetraciklina može uzrokovati povećanja uree u krvi, međutim, ispitivanja su pokazala da se to ne događa tokom primjene doksiciklina kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

Fotoosjetljivost

Zabilježeno je da tetraciklini uzrokuju fotoosjetljivost koja se manifestira kao pretjerana reakcija na sunčevo svjetlo i alergijske kožne reakcije kod nekih bolesnika koji uzimaju doksiciklin.

Bolesnicima treba savjetovati da izbjegavaju izravno izlaganje sunčevom ili ultraljubičastom svjetlu, te napomenuti da liječenje treba prekinuti pri prvoj pojavi kožnih problema ili eritema.

Razvoj mikro-organizama

Upotreba antibiotika može povremeno dovesti do pretjeranog rasta neosjetljivih organizama, uključujući i *Candida albicans*. Ukoliko se pojavi rezistentni organizam, antibiotsku terapiju treba prekinuti i uvesti odgovarajuću terapiju.

Pseudomembanski kolitis zabilježen je u slučaju skoro svih antibakterijskih sredstava, uključujući i doksiciklin, a uključuje od blažih do životno-opasnih oblika. Važno je razmotriti ovu dijagnozu kod bolesnika s dijarejom nakon primjene antibakterijskih sredstava.

Proljev povezan s *Clostridium difficile* je opisan kod uporabe gotovo svih antibiotika uključujući i doksiciklin i to u širokom rasponu kliničkih simptoma od blagog proljeva do fatalnog kolitisa. Liječenje antibioticima može narušiti normalnu crijevnu floru što može dovesti do prekomjernog rasta *Clostridium difficile*. Toksin koji stvara *Clostridium difficile* može povećati morbiditet, mortalitet i rezistenciju kod takvih infekcija. Navedena simptomatologija je opisana čak i nakon više od dva mjeseca od prestanka uzimanja antibiotika. Stoga treba biti oprezan liječenja takvih bolesnika.

Ezofagitis

Zabilježeni su slučajevi ozljeda jednjaka (ezofagitis i ulceracije), koji su ponekad bili i ozbiljni. Bolesnike treba savjetovati da doksiciklin kapsule uzimaju s puno vode (najmanje 100 ml), ostanu u uspravnom položaju i ne uzimaju lijek izravno prije odlaska na počinak (vidi Poglavlje 4.2). Povlačenje doksiciklina i pregled poremećaja jednjaka treba razmotriti ako se pojave simptomi poput dispepsije ili bola u retrosternumu. U liječenju bolesnika s poznatim poremećajima refluksa jednjaka potreban je oprez.

Izbočene fontanele kod djece i benigna intrakranijalna hipertenzija kod mladih ljudi i odraslih bolesnika zabilježena je kod pojedinaca koji su primali punu terapijsku dozu. Ova su se stanja brzo povukla nakon prestanka terapije.

Porfirija

Opisani su rijetki slučajevi porfirije kod bolesnika koji su uzimali tetracikline.

Venerične bolesti

Za vrijeme liječenja veneričnih bolesti uz sumnju na istodobni sifilis treba koristiti odgovarajuće dijagnostičke postupke, uključujući mikroskopiranje u tamnom polju. U takvim se slučajevima najmanje tokom četiri mjeseca moraju provoditi mjesečna serološka ispitivanja.

Infekcije beta-hemolitičkim streptokokima

Infekcije uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokima skupine „A“ treba liječiti najmanje 10 dana.

Myasthenia gravis

Doksiciklin treba primjenjivati pažljivo kod bolesnika s Myasthenijom gravis jer se kod njih može javiti pojačana mišićna slabost.

Sistemski eritemski lupus

Tetraciklini mogu uzrokovati pogoršanje sistemskog eritemskog lupusa.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošljivosti galaktoze, manjka Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcije ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Apsorpciju doksiciklina smanjuju istodobno primijenjeni antacidi koji sadrže aluminij, kalcij, magnezij ili drugi lijekovi koji sadrže te katione, kao i oralni pripravci cinka, soli željeza ili pripravci bizmuta.

Doksiciklin antagonizira bakteriocidni učinak penicilinskih i cefalosporinskih antibiotika.

Poluvrijeme eliminacije doksiciklina u serumu skraćuje se kad bolesnici istodobno uzimaju alkohol, barbiturate, karbamazepin ili fenitoin.

Vitamin A primjenjivan istodobno s doksiciklinom može uzrokovati benignu intrakranijalnu hipertenziju.

Zabilježeno je i produženo protrombinsko vrijeme u bolesnika koji su uzimali varfarin i doksiciklin. Budući da se pokazalo da tetraciklini umanjuju protrombinsku aktivnost u plazmi, u bolesnika koji primaju antikoagulanse može biti potrebno smanjiti dozu antikoagulanasa.

Nekoliko slučajeva trudnoće i probojnog krvarenja pripisano je istodobnoj upotrebi tetraciklina s oralnim kontracepcijskim sredstvima.

Zabilježena je smrtna bubrežna toksičnost pri istodobnoj upotrebi tetraciklina i metoksiflurana.

Doksiciklin može povećati plazmatsku koncentraciju ciklosporina, stoga je potrebno pažljivo praćenje tokom istovremene primjene

Interakcija s laboratorijskim pretragama: Lažno povišene koncentracije kateholamina u urinu mogu biti rezultat interferencije s testovima fluorescencije.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije ispitana primjena doksiciklina kod trudnica, te se stoga on ne smije koristiti tokom trudnoće (vidi Poglavlje 4.3).

Rezultati ispitivanja na životinjama pokazuju da tetraciklini prelaze placentu, da se nalaze u tkivima fetusa i da mogu toksično djelovati na razvoj fetusa (često usporavajući razvoj koštanog sistema). Postoje i dokazi o embriotoksičnosti kod životinja liječenih na početku trudnoće.

Dojenje

Tetraciklini se nalaze u mlijeku dojilja koje uzimaju lijekove te vrste, te ih dojilje stoga ne smiju koristiti (vidi Poglavlje 4.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije ispitivan uticaj doksiciklina na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na strojevima. Ne postoje dokazi o njegovom uticaju na te sposobnosti.

4.8. NEŽELJENI EFEKTI

Sljedeći neželjeni efekti zabilježeni su kod bolesnika koji uzimaju tetracikline, uključujući doksiciklin.

Sustav organa	Neželjeni efekti
Pretrage	U slučaju dugotrajne primjene, zabilježeno je da tetraciklini uzrokuju crno-smeđu mikroskopsku diskoloraciju tiroidnog tkiva. Nisu zabilježeni poremećaji tiroidne funkcije.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Hemolitička anemija, trombocitopenija, neutropenija, porfirija i eozinfilija zabilježene su tokom primjene tetraciklina, ali iznimno rijetko.
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja. Zabilježene su izbočene fontanele kod djece i benigna intrakranijalna hipertenzija kod odraslih bolesnika koji su primali pune terapijske doze tetraciklina, ali iznimno rijetko. Ta su se stanja povukla brzo nakon prestanka uzimanja lijeka.

Poremećaji uha i labirinta	Tinitus
Poremećaji probavnog sistema	Bol u trbuhu, anoreksija, mučnina, povraćanje, proljev, glositis, disfagija, dispepsija, enterokolitis, pseudomembranski kolitis, pankreatitis, <i>C. Difficile</i> dijareja i upalne lezije (u slučaju bujanja kandidate) u anogenitalnoj regiji. Ezofagitis i ulceracije jednjaka (vidi Poglavlje 4.4). Tetraciklini mogu uzrokovati diskoloraciju zubi i hipoplaziju zubne cakline, ali obično tek nakon dugotrajne uporabe.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Povišene vrijednosti uree u krvi (vidi Poglavlje 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, uključujući makopapularni i eritemski opis, ekfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Steven-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Fotoosjetljivost, fotooniholiza (vidi Poglavlje 4.4).
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija i mialgija
Krvožilni poremećaji	Crvenilo
Poremećaji imunološkog sistema	Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktički šok, anafilaksu, anafilaktoidne reakcije, anafilaktoidnu purpuru, hipotenziju, perikarditis, angioneurotski edem, pogoršanje sistemskog eritemskog lupusa, dispneju, serumska bolest, periferni edem, tahikardije i urtikariju. Pri primjeni tetraciklina, učestalost alergijskih reakcija je dvostruko manja nego pri primjeni penicilina. Stoga tetraciklini mogu biti primjereniji za bolesnike s alergijskim reakcijama na jedan ili više drugih antibiotika.
Poremećaji jetre i žuči	Poremećaji jetrene funkcije i hepatitis. Hepatotoksičnost je rijetko zabilježena.

4.9. Predoziranje

Akutno predoziranje antibioticima je rijetko. U slučaju predoziranja, prekinuti primjenu lijeka. Indicirano je ispiranje želuca uz odgovarajuće suportivne mjere. Dijaliza ne mijenja poluvrijeme eliminacije u serumu i stoga nije korisna u liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje sistemskih infekcija; Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; Sistemski antiinfektivi; Tetraciklini.

ATC kod: J01AA02

Doksiciklin je polusintetski tetraciklinski antibiotik široka spektra koji odgovara spektru oksitetraciklina, odnosno ostalih tetraciklina. Antimikrobno djelovanje je posljedica kočenja sinteze bjelančevina u bakterijskoj stanici i promijenjene propusnosti bakterijske stijenke. Minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive uzročnike iznose 0,1-4 µg/ml.

Doksiciklin je klinički djelotvoran u liječenju raznih infekcija uzrokovanih širokim spektrom gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, kao i određenim drugim mikroorganizmima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Crijevana apsorpcija doksiciklina bolja je od ostalih tetraciklina i iznosi oko 80%. Dosadašnja ispitivanja pokazala su da uzimanje hrane ili mlijeka ne utječe bitno na apsorpciju doksiciklina, za razliku od ostalih tetraciklinima.

Vršna koncentracija postiže se za 2-3 sata i iznosi 1,7-5,7 µg/ml ovisno o dozi (100 ili 200 mg). Za bjelančevine plazme veže se 60-90% lijeka. Dobro se raspodjeljuje po tkivima i tjelesnim tekućinama, ali slabo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru. Volumen raspodjele je 0,7-1,8 l/kg. Visoke koncentracije doksiciklina postižu se u plućima i bronhima, bubrezima, tonzilama, crijevnoj stijenci, žučnom mjehuru i prostati.

Ispitivanja su pokazala da ne postoje značajne razlike u poluvremenu eliminacije doksiciklina u serumu (od 18 do 22 sata) između pojedinaca s normalnom i onih s jako oštećenom bubrežnom funkcijom.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina < 20 ml/min poluvrijeme eliminacije je oko 30 sati. Zbog visokog stupnja tubularne reapsorpcije izlučivanje bubregom je manje nego ostalih tetraciklina. U nepromijenjenom obliku mokraćom se izlučuje oko 35%, a preko žuči stolicom oko 65% lijeka. Nakon zadnje doze doksiciklin se u organizmu zadržava još oko 36 sati. U odnosu na ostale tetracikline doksiciklin je mnogo manje sklon stvaranju helata s kalcijem, magnezijem, aluminijem i željezom. Osim toga, inhibitorni uticaj na fiziološku crijevnu floru mnogo je manji. Doksiciklin se, kao i ostali tetraciklini, odlaže u kostima, zubima, upalno promijenjenom i tumorskom tkivu.

5.3. Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dodatnih podataka

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Laktoza monohidrat

Kukuruzni škrob

Talk

Magnezij stearat

Sastav kapsule

Tijelo:

Indigo carmine (E132)

Quinoline yellow (E104)

Titanij dioksid (E171)

Želatina

Kapa:

Indigo carmine (E132)

Quinoline yellow (E104)

Titanij dioksid (E171)

Želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci od datuma proizvodnje.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

5 (1x5) kapsula u blisteru (PVC/Al).

6.6. Upute o upotrebi/rukovanju

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pliva d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Datum: 28.12.2010 god;

broj rješenja: 04-07.2-462-18/09