

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doximed 100 mg tabletti

Doximed 150 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

100 mg: Yksi tabletti sisältää 104 mg doksisykliinimonohydraattia vastaten 100 mg doksisykliiniä.

150 mg: Yksi tabletti sisältää 156 mg doksisykliinimonohydraattia vastaten 150 mg doksisykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

100 mg: Vihreänkeltainen, marmorinkaltainen väri, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre, halkaisija 9 mm.

150 mg: Vihreänkeltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, halkaisija 11 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Doksisykliinille herkkien patogeenien aiheuttamat infektiot. Useimmat gram-positiiviset ja gram-negatiiviset mikro-organismit sekä myös mykoplasmat, klamydiat ja riketsiat ovat herkkiä doksisykliinille. Doksisykliiniä voidaan käyttää myös tukihoitona vaikeassa aknessa.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssi ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja 12–18-vuotiaat lapset

Aikuisilla ja 12–18-vuotiailla lapsilla tavanomainen doksisykliiniannostus äkillisten infektioiden hoidossa on 200 mg ensimmäisenä hoitopäivänä (kerta-annoksena tai jaettuna useampaan osa-annokseen), ja sen jälkeen 100 mg:n ylläpitoannokset/vrk. Vaikeahkojen infektioiden hoidossa annostusta 200 mg vuorokaudessa on noudatettava koko hoitajakson ajan.

Akuutti gonokokkiuretriitti miehillä

300 mg kerta-annoksena ensimmäisenä päivänä ja seuraavina päivinä 100 mg kahdesti vuorokaudessa 3-7 päivän ajan.

Akuutti gonokokki-infektio naisilla

100 mg kahdesti vuorokaudessa, kunnes infektio on täydellisesti parantunut.

Pediatriset potilaat

8 - < 12-vuotiaat lapset (ks. kohta 4.4)

Doksisykliiniä tulee käyttää 8 - < 12-vuotiaiden lasten äkillisten infektioiden hoidossa ainoastaan hyvin perustelluista syistä sellaisissa tilanteissa, joissa muita lääkkeitä ei ole käytettävissä, muut lääkkeet eivät todennäköisesti tehoa tai muiden mahdollisten lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista.

Em. ehdot täyttävissä tapauksissa annokset äkillisten infektioiden hoidossa ovat:

Enintään 45 kg painavat lapset:

Aloitusedos on 4,4 mg/kg (kerta-annoksena tai jaettuna kahteen osa-annokseen) ja ylläpitoannos 2,2 mg/kg (kerta-annoksena tai jaettuna kahteen osa-annokseen). Vaikeahkojen infektioiden hoidossa on käytettävä \leq 4,4 mg/kg:n annoksia koko hoidon ajan.

Yli 45 kg painavat lapset:

Hoidossa noudatetaan aikuisille tarkoitettua annostusta.

Vastasyntyneet - \leq 8-vuotiaat lapset

Hampaiden värjäytymisriskin vuoksi doksisykliiniä ei pidä käyttää alle 8-vuotiaiden lasten hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Antotapa

Tabletit niellään runsaan vesimäärän kanssa mielellään ruokailun yhteydessä (maitotuotteet, ks. kohta 4.5) mahdollisten gastrointestinaalisten sivuvaikutusten lieventämiseksi. Tablettien ottamista juuri ennen nukkumaan menoa tulisi välttää.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys doksisykliinille, muille tetrasykliineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus. Pääasialliset raskaudenaikaisesta käytöstä aiheutuvat riskit näyttäisivät liittyvän hampaiden ja luuston kehitykseen kohdistuviin vaikutuksiin (vaikutukset kehittymässä oleviin hampaisiin, ks. kohta 4.4).

Imetys, sillä tetrasykliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon (vaikutukset kehittymässä oleviin hampaisiin, ks. kohta 4.4).

Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

Tetrasykliinit voivat aiheuttaa pysyviä (keltaisia, harmaita tai ruskeita) värjäytymiä kehittymässä oleviin hampaisiin (koskee raskauden jälkimmäistä puoliskoa sekä lapsuutta kahdeksan vuoden ikään saakka). Tämä

haittavaikutus on yleisempi pitkään jatkuvan käytön yhteydessä, mutta sitä on todettu myös toistuneiden lyhyiden kuurien jälkeen. Kiihteen hypoplasiaa on myös ilmoitettu. Alle 8-vuotiaiden lasten hoidossa doksisykliiniä tulee käyttää ainoastaan vakavissa tai henkeä uhkaavissa infektioissa (kuten Pohjois- ja Etelä-Amerikassa esiintyvän, punkkien levittämän Kalliovuorten pilkkukuumeen hoidossa) ja niillä ehdoilla, että hoidosta odotettavissa olevien hyötyjen arvioidaan ylittävän siitä aiheutuvat riskit, eikä muita tilanteeseen sopivia hoitovaihtoehtoja ole käytettävissä.

Vaikka pysyvien värjäytymien synty on harvinaista 8–12-vuotiailla lapsilla, mahdollista doksisykliinin käyttöä on harkittava huolellisesti, ja tätä lääkettä on käytettävä ainoastaan, jos muita lääkkeitä ei ole käytettävissä, muut lääkkeet eivät todennäköisesti tehoa tai muiden lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista.

Vakavat äkilliset yliherkkyysoireet (esim. anafylaksia)

Doksisykliinin käyttö tulee välittömästi lopettaa ja aloittaa sopiva ensiapuhoito (esim. adrenaliini, antihistamiini, kortikosteroidi, beeta-2-sympatomimeetti ja tarvittaessa happihoito).

Esofagiitti

Esofagiittia ja ruokatorven haavaumia on joissakin tapauksissa raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet suun kautta otettavia tetrasykliinikapseleita ja -tabletteja (myös doksisykliiniä). Useimmissa näistä tapauksista potilaat olivat ottaneet lääkkeensä joko juuri ennen nukkumaan menoa tai liian pienen nestemäärän kera.

Valoherkkyys

Tetrasykliinihoitoa saavilla potilailla voi ilmetä valoherkkyttä suoran auringonvalo- tai UV-valoaltistuksen seurauksena (ilmenee ihon palamisena). Jos potilas todennäköisesti tulee altistumaan suoralle auringonvalolle tai UV-valolle, hänelle on kerrottava tästä tetrasykliinihoidon yhteydessä mahdollisesti ilmaantuvasta valoherkkyysreaktion riskistä, sekä kehoitettava häntä keskeyttämään doksisykliinihoitonsa heti, jos ihon punoitukseen viittaavia oireita ilmenee.

Lääkkeen käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Doksisykliinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt, tai jotka käyttävät mahdollisesti maksatoksisia lääkkeitä.

Mikrobien liikakasvu

Antibioottien käyttö voi joissakin tapauksissa johtaa kyseiselle antibiootille ei-herkkien organismien liikakasvuun (esim. *Candida*).

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (yksittäistapauksina myös doksisykliinin) käytön yhteydessä. Pseudomembranoottisen koliitin yhteydessä tulee harkita indikaatiosta riippuen doksisykliinihoidon välitöntä lopettamista sekä koliitin hoidon aloittamista (esim. vankomysiiniä per os 250 mg x 4/vrk). Peristaltiikkaa hidastavia lääkkeitä ei tule käyttää.

Jarisch-Herxheimerin reaktio

Joillekin potilaille, joilla on spirokeettainfektioita, voi kehittyä Jarisch-Herxheimerin reaktio pian sen jälkeen, kun doksisykliinihoito on aloitettu. Potilaille on kerrottava, että se on yleensä itsestään rajoittuva seuraus spirokeettainfektioiden antibiootihoidosta.

Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu

Hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua on raportoitu nuorilla ja aikuisilla, joita hoidettiin terapeuttisilla enimmäisannoksilla. Näissä tapauksissa tilanne korjaantui nopeasti lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis sairastavien potilaiden hoidossa on syytä varovaisuuteen, sillä tetrasykliinit voivat aiheuttaa heikon hermo-lihassalpauksen.

Doksisykliinihoidon aikana virtsan glukoosin, proteiinin, urobilinogeenin ja katekoliamiinin määrityksissä saatetaan saada vääristyneitä tuloksia.

Yli kolme viikkoa kestävässä hoidossa veriarvoja sekä maksan ja munuaisten toimintaa tulee seurata säännöllisin väliajoin laboratoriotutkimuksella.

Apuaineet - natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doksisykliini voi muodostaa imeytymättömiä kelaatteja kaksi- tai kolmiarvoisten kationien kanssa. Doksisykliinin imeytyminen voi jäädä tavallista heikommaksi, jos samanaikaisesti käytetään alumiinia, kalsiumia tai magnesiumia sisältäviä antasidemia tai muita em. kationeja sisältäviä lääkkeitä, suun kautta otettavaa sinkkiä, rautasuoloja tai maitotuotteita. Tällaisten valmisteiden käyttö tulisi ajoittaa mahdollisimman kauas doksisykliiniannoksista.

Antikoagulanttihoitoa (esim. varfariinia) saavien potilaiden veren hyytymistä ehkäisevän lääkityksen annostusta on mahdollisesti pienennettävä, sillä tetrasykliinit alentavat plasman protrombiiniaktiivisuutta.

Doksisykliini saattaa voimistaa suun kautta otettavien sulfonyyliureajohdosten (oraalisten diabeteslääkkeiden) vaikutusta. Veren glukoosipitoisuutta on syytä seurata potilailla, joille näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti, ja tarvittaessa on näiden lääkkeiden annostusta pienennettävä.

Doksisykliini saattaa suurentaa siklosporiinin pitoisuutta plasmassa, joten samanaikainen käyttö vaatii asianmukaisen seurannan.

Samanaikaisesti käytettynä doksisykliini voi lisätä metotreksaatin toksisuutta.

Tetrasykliinien ja metoksifluraanin samanaikaisen käytön on raportoitu johtaneen munuaisten vajaatoimintaan.

Doksisykliini saattaa häiritä penisilliinien bakterisidistä vaikutusta, ja näitä lääkkeitä ei siksi pidä käyttää samanaikaisesti.

Doksisykliiniä ei pitäisi käyttää isotretinoinihoidon aikana eikä vähän aikaa ennen tai jälkeen sitä, sillä molemmat aineet voivat harvoissa tapauksissa nostaa kallonsisäistä painetta.

Teofylliinin ja tetrasykliinien samanaikainen käyttö voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantumista.

Doksisykliinin puoliintumisaika seerumissa voi lyhentyä, jos potilaat samanaikaisesti saavat barbituraatteja, karbamatsiipimeja, fenytoiinia tai rifampisiiniä. Näissä tapauksissa doksisykliinin vuorokausiannoksen suurentamista on harkittava.

Alkoholi saattaa lyhentää doksisykliinin puoliintumisaikaa.

Käytettäessä doksisykliiniä litiumhoidon aikana tulee litiumin pitoisuuksia veressä seurata tarkasti, sillä doksisykliini saattaa lisätä litiumin toksisuutta.

Interaktiot laboratoriokokeiden kanssa:

Virheellisesti kohonneita tuloksia virtsan katekoliamiiniarvoissa voi esiintyä.

Doksisykliinihoidon aikana myös virtsan glukoosin, proteiinin ja urobilinogeenin määrittämisissä saatetaan saada vääristyneitä tuloksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskauden ja imetyksen aikana doksisykliiniä saa käyttää vain erityisen painavista syistä.

Raskauden aikaisen käytön tarvetta arvioitaessa tulee huomioida sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit. Raskauden toisesta kolmanneksesta alkaen doksisykliini voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä, hammaskiilteen vaurioita ja luuston kehityksen hidastumista. Eläinkokeissa doksisykliinillä on havaittu toksisia vaikutuksia sikiöön (sikiön hampaiden värjäytyminen ja luuston kehityksen hidastuminen). Tetrasykliinien raskauden aikaiseen käyttöön liittyy lisääntynyt maksavaurion vaara.

Doksisykliini erittyy äidinmaitoon ja sen käytöstä tulisi pidättäytyä imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Doximed tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	melko harvinaiset	harvinaiset	hyvin harvinaiset	yleisyys tuntematon
infektiot		vaginiitti, paikallinen, anogeenitaalialueen tulehdus, pseudo-membranoottinen koliitti (<i>Clostridium difficile</i> liikakasvu)		superinfektiot eli ei-herkkien organismien liikakasvu, mikä voi johtaa kandidaasiin, stafylokokkien aiheuttamaan enterokoliittiin, stomatiittiin
veri ja imukudos		hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, neutropenia, eosinofilia		
immuunijärjestelmä	valoherkkyysreaktiot	yliherkkyysreaktiot, urtikaria		yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien anafylaktinen sokki, anafylaksia, hypotensio, angioneuroottinen edeema, hengenahdistus, seerumitauti, perifeerinen turvotus ja takykardia) Jarisch-Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)

hermosto		päänsärky		hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu (oireina näön hämärtyminen, näkökentän puutos, kahtena näkeminen, pysyvä näön menetys)
ruoansulatus-elimistö	oksentelu ripuli glossiitti	pahoinvointi dyspepsia	vatsakivut hampaiden värjäytymät	nielemishäiriöt, esofagiitti, ruokatorven haavaumat, pankreatiitti, hammaskiilteen hypoplasia, hampaiden korjautuvat värjäytymät*, musta nukkainen kieli
maksa ja sappi				hepatiitti, keltatauti, maksan vajaatoiminta, (ohimenevästi) kohonneet maksan toimintakokeen arvot
iho ja ihonalainen kudus		ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma ja erytematootinen ihottuma mukaan lukien), ihon hyperpigmentoituminen (pitkäaikaisessa käytössä)		eksfoliatiivinen dermatiitti, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, foto-onykolyysi, lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS)
luusto, lihakset ja sidekudos			nivelkivut	lihaskivut
munuaiset ja virtsatie				kohonnut veren ureapitoisuus

* Doksisykliinin käytön yhteydessä on raportoitu pysyvien hampaiden korjautuvia ja pinnallisia värjäytymiä, mutta saatavissa oleva tieto ei riitä näiden tapahtumien yleisyyden arviointiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Akuutit yliannostustapaukset ovat harvinaisia antibioottien käytön yhteydessä. Doksisykliinin yliannostuksesta aiheutuvia akuutin myrkytyksen oireita ei ole kuvattu kirjallisuudessa. Doksisykliinin yliannostuksesta voi kuitenkin olla seurauksena maksa- tai munuaiskudosvaurion riski tai haimatulehdus.

Hoito

Yliannostustapauksessa hoito on keskeytettävä. Yliannostuksen yhteydessä imeytymätön osa doksisykliiniä tulisi sitoa imeytymättömiksi kelaateiksi antamalla antasideja tai kalsium- tai magnesiumsuoloja, mieluiten liukoisia kalsiumsuoloja. Yleinen tukihoito on paikallaan. Dialyysi ei vaikuta lääkkeen puoliintumisaikaan seerumissa, joten dialyysin käytöstä ei ole apua yliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tetrasykliinit, ATC-koodi: J01AA02

Doksisykliini on puolisynteettinen, laajakirjoinen tetrasykliinijohdannainen, jonka bakteriostaattinen vaikutus perustuu ribosomeissa tapahtuvan proteiinisynteesin estämiseen. Doksisykliinin alhainen myrkyllisyys perustuu todennäköisesti sen huomattavasti korkeampaan affiniteettiin bakteerien ribosomeja kohtaan verrattuna affiniteettiin imeväiskudosten ribosomeja kohtaan. Doksisykliinin vaikutus kattaa gram-positiiviset ja gram-negatiiviset bakteerit mukaan lukien anaerobiset ja itiöitä muodostavat bakteerit. Doksisykliinin vaikutusspektri ei eroa muiden tetrasykliinien vastaavasta. Doksisykliinin käyttöindikaatiot ovat lähinnä haemophiluksen, moraxellan, mykoplasman ja klamydian aiheuttamat aikuisten infektiot.

Tetrasykliinit ovat tehokkaita seuraavia mikro-organismeja vastaan:

- gram-negatiiviset patogeenit: *Moraxella*, *Haemophilus influenzae*, *Brucellaceae*, *Bacteroides* (jotkut lajit), *Fusobacterium*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia*, *Treponema*, *Leptospira*.
- gram-positiiviset patogeenit: *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium* (lukuun ottamatta *C. difficile*), *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Nocardia*.
- muut patogeenit: mykoplasmat, mykobakteerit, ureaplasmat, klamydiat, riketsiat.

Mahdollisesti kehittynyt resistenssi on tutkittava seuraavien taudinaiheuttajien yhteydessä: stafylokokit, enterokokit, *Bacteroides fragilis*, B-ryhmän streptokokit, pneumokokit, *Haemophilus influenzae*.

Primaarisesti resistentteinä pidetään seuraavia:

useimmat gonokokit, A-ryhmän streptokokki, *Proteus*-lajit, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*- sekä *Providencia*-lajit.

Lisäksi enterobakteerikannoissa resistenssi on yleistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Doksisykliini imeytyy maha-suolikanavasta lähes täydellisesti (> 90 % oraalista annoksesta). Terapeuttinen plasmapitoisuus saavutetaan jo n. 30 min kuluessa ja huippupitoisuus n. 2 tunnissa. Doksisykliinin pitkä puoliintumisaika (18-22 tuntia) mahdollistaa kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostuksen.

Rasvaliukoisuutensa vuoksi doksisykliini jakautuu elimistössä nopeasti ja pitoisuudet mm. munuaisissa, keuhkoissa ja sapessa nousevat huomattavasti seerumpitoisuuksia korkeammiksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Doksisyklinin akuutti toksisuus on vähäinen. Pitkäaikaistoksisuuskokeissa useilla eläinlajeilla ei vuoden kestäneissä kokeissa todettu mitään patologisia muutoksia. Teratogeenisuuskokeiden mukaan doksisykliini saattaa kuitenkin aiheuttaa sikiöllä hampaiden värjäytymistä ja luuston kehityksen hidastumista. Doksisyklinin mahdollisesta mutageenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole riittävästi tutkimustuloksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
talkki
magnesiumstearaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

100 mg: Säilytä alle 30 °C.
150 mg: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini-läpipainopakkaus.
100 mg: 10 tablettia
150 mg: 8 ja 10 tablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 11061
150 mg: 11407

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä

100 mg: 30.08.1993

150 mg: 7.3.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä

100 mg: 12.3.2008

150 mg: 2.10.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.2.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doximed 100 mg tablett

Doximed 150 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

100 mg: En tablett innehåller 104 mg doxycyklinmonohydrat, vilket motsvarar 100 mg doxycyklin.

150 mg: En tablett innehåller 156 mg doxycyklinmonohydrat, vilket motsvarar 150 mg doxycyklin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

100 mg: Marmorerat gröngul, rund, bikonvex tablett med brytskåra på den ena sidan. Diameter 9 mm.

150 mg: Gröngul, rund, bikonvex tablett med en diameter på 11 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av infektioner orsakade av patogener som är känsliga för doxycyklin. De flesta grampositiva och gramnegativa organismer samt mykoplasma, klamydia och rickettsia är känsliga för doxycyklin. Doxycyklin kan också användas som stödbehandling vid svår akne.

Vid behandling med antibiotika ska officiella och lokala riktlinjer gällande ändamålsenligt bruk av antimikrobiella medel samt antibiotikaresistens observeras.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn i åldern 12–18 år

En vanlig doxycyklindos till vuxna och barn i åldern 12–18 år för behandling av akuta infektioner är 200 mg på den första behandlingsdagen (som engångsdos eller fördelat på flera deldoser) och därefter 100 mg som uppehållsbehandling per dag. Vid behandling av relativt svåra infektioner ska en dygnsdos på 200 mg följas under hela behandlingen.

Akut gonokockuretrit hos män

300 mg som en engångsdos på den första dagen, och därefter 100 mg två gånger dagligen i 3–7 dagars tid.

Akut gonokockinfektion hos kvinnor

100 mg två gånger dagligen tills infektionen botats helt och hållet.

Pediatrik population

Barn i åldern 8 - < 12 år (se avsnitt 4.4)

Hos barn i åldern 8 - < 12 år ska doxycyklin endast användas för behandling av akuta infektioner i sådana situationer där behandlingen är väl motiverad och andra läkemedel inte finns att tillgå, då andra läkemedel antagligen inte ger önskad effekt, eller då bruk av eventuella andra läkemedel är kontraindicerat.

I fall där ovan nämnda villkor uppfylls, är doseringen vid akuta infektioner följande:

Barn som väger högst 45 kg:

Startdosen är 4,4 mg/kg (som en engångsdos eller fördelat på två deldoser) och uppehållsdosen är 2,2 mg/kg (som engångsdos eller fördelat på två deldoser). Vid relativt svåra infektioner ska doser på $\leq 4,4$ mg/kg användas under hela behandlingen.

Barn över 45 kg:

Dosering som för vuxna.

Nyfödda - barn ≤ 8 år

Doxycyklin ska inte användas vid behandling av barn under 8 år på grund av risken för missfärgning av tänderna (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Administreringssätt

För att lindra eventuella gastrointestinala biverkningar ska tablettorna sväljas hela tillsammans med en riklig mängd vatten, och gärna i samband med måltid (mjölkprodukter; se avsnitt 4.5). Patienterna bör undvika att ta tablettorna strax före läggdags.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot doxycyklin, mot övriga tetracykliner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet. De huvudsakliga riskerna förknippade med ett bruk i samband med graviditet ser ut att vara förknippade med effekter på utvecklingen av tänder och benbyggnad (för närmare information om inverkan på utvecklingen av tänder, se avsnitt 4.4).

Amning, eftersom tetracykliner utsöndras i bröstmjolk hos människa (för närmare information om inverkan på utvecklingen av tänder, se avsnitt 4.4).

Svår leverinsufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrik population

Tetracykliner kan orsaka bestående (gula, grå eller bruna) missfärgningar på de tänder som håller på att utvecklas (gäller foster/barn under den senare hälften av graviditeten och upp till 8 års ålder). Denna biverkning är allmännare i samband med långvarig användning, men har konstaterats också i samband med korta, upprepade kurer. Emaljhypoplasi har också rapporterats. Doxycyklin ska ges till barn under 8 år endast i fall av allvarliga eller livshotande infektioner (såsom vid fästingburen Rocky Mountain-fläckfeber, som

förekommer i Nord- och Sydamerika) och på det villkor, att den förväntade nyttan av behandlingen antas överskrida de risker den orsakar, samt att inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå.

Även om uppkomsten av bestående missfärgningar är sällsynt hos barn mellan 8 och 12 år, ska ett eventuellt bruk av doxycyklin övervägas noggrant, och detta läkemedel användas endast om inga andra läkemedel finns att tillgå, om andra läkemedel högst antagligen inte ger effekt, eller om övriga läkemedel är kontraindicerade.

Allvarliga, akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi)

Behandlingen med doxycyklin ska omedelbart avbrytas och lämplig akutvård sättas in (t.ex. adrenalin, antihistamin, kortikosteroid, beta₂-sympatomimetika och vid behov syrgasbehandling).

Esofagit

Esofagit och sår i matstrupen har i vissa fall rapporterats hos patienter som tagit tetracyclinkapslar eller -tabletter via munnen (även doxycyklin). I de flesta av dessa fall hade patienterna tagit sitt läkemedel antingen strax före läggdags eller tillsammans med en alltför liten mängd vätska.

Ljuskänslighet

Patienter som behandlas med tetracykliner kan uppleva fotosensitivitet vid exponering för direkt solljus eller UV-strålning (huden bränns). Om patienten antagligen kommer att utsättas för direkt solljus eller UV-strålning, ska hen informeras om risken för eventuella fotosensitivitetsreaktioner i samband med tetracyklinbehandlingar, samt uppmanas att omedelbart avbryta sin doxycyklinbehandling om tecken på hudrodnad uppkommer.

Bruk av läkemedlet i samband med leverinsufficiens

Särskild försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med försämrad leverfunktion eller som använder något potentiellt levertoxiskt läkemedel.

Överdriven tillväxt av mikrober

Ett bruk av antibiotika kan i vissa fall leda till överdriven tillväxt av organismer (t.ex. *Candida*) som inte är känsliga för ifrågavarande antibiotikum.

Pseudomembranös kolit har rapporterats i samband med nästan alla olika bakterieläkemedel (i enstaka fall även med doxycyklin). Vid fall av pseudomembranös kolit ska, beroende på indikationen, ett omedelbart avbrytande av doxycyklinbehandlingen övervägas och behandling av kolit inledas (t.ex. vankomycin per os 250 mg x 4/dygn). Läkemedel som bromsar upp peristaltiken ska inte användas.

Jarisch-Herxheimerreaktioner

Hos vissa patienter med spiroketinfektioner kan en Jarisch-Herxheimerreaktion uppkomma kort efter behandlingsstart med doxycyklin. Patienterna ska informeras om att denna reaktion är en följd av antibiotikabehandling av spiroketinfektioner, och som i allmänhet begränsas av sig själv.

Benign intrakraniell tryckökning

Benign intrakraniell tryckökning har rapporterats hos unga och vuxna som behandlats med maximala terapeutiska doser. I dessa fall korrigerades läget fort efter att läkemedelsbehandlingen avslutats.

Myasthenia gravis

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med *myasthenia gravis*, eftersom tetracykliner kan orsaka en lindrig nerv-muskelblockad.

Resultaten på laboratorieundersökningar av glukos, protein, urobilinogen och katekolaminer i urinen kan förvrängas under en pågående doxycyklinbehandling.

Vid behandlingar på mer än tre veckor, ska blodvärden samt lever- och njurfunktionsvärden följas upp med laboratorieprov med jämna mellanrum.

Hjälpämne – natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Doxycyklin kan, tillsammans med två- och trevärda katjoner, bilda kelatkomplex som inte absorberas i kroppen. Upptaget av doxycyklin kan bli sämre än vanligt om man samtidigt använder antacida med aluminium, kalcium eller magnesium; andra läkemedel som innehåller katjoner; eller tar zink, järnsalter eller mejeriprodukter via munnen. Ett eventuellt bruk av sådana produkter ska förläggas tidsmässigt sett möjligast långt från doxycyklindoseringen.

Tetracykliner minskar protrombinaktiviteten i plasma, vilket gör att en sänkning av den blodproppsförebyggande dosen kan behövas hos patienter som behandlas med antikoagulantia (såsom warfarin).

Doxycyklin kan öka effekten av perorala sulfonylureaderivat (oral diabetesmedicinering). Det är därför skäl att följa upp glukoshalten i blodet hos de patienter som använder dessa läkemedel samtidigt, och att vid behov minska doserna.

Doxycyklin kan öka halten av ciklosporin i plasma. Ett samtidigt bruk kräver därmed adekvat uppföljning.

Ett samtidigt bruk av doxycyklin kan öka toxiciteten hos metotrexat.

Fall av njursvikt har rapporterats vid samtidigt bruk av tetracykliner och metoxifluran.

Doxycyklin kan störa den baktericida effekten hos penicilliner. Dessa läkemedel ska därför inte användas samtidigt.

Doxycykliner ska inte tas samtidigt med isotretinoin, och inte heller strax före eller efter en isotretinoinbehandling, eftersom bägge dessa läkemedel i sällsynta fall kan orsaka en intrakraniell tryckökning.

Ett samtidigt bruk av teofyllin och tetracykliner kan öka förekomsten av biverkningar som rör magtarmkanalen.

Doxycyklins halveringstid i plasma kan förkortas om patienten samtidigt behandlas med barbiturater, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin. I dessa fall ska en ökning av den dagliga doxycyklindosen övervägas.

Alkohol kan förkorta halveringstiden för doxycyklin.

Då doxycyklin används under pågående litiumbehandling, ska litiumhalterna i blodet följas upp noggrant, eftersom doxycyklin kan öka litiumtoxiciteten.

Interaktioner med laboratorieprov:

Felaktigt förhöjda resultat på test för katekolaminer i urinen kan förekomma.

Under pågående doxycyklinbehandling kan också resultaten på tester gällande glukos, protein och urobilinogen i urinen förvrängas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I samband med graviditet och amning får doxycyklin användas endast om ytterst vägande skäl föreligger.

Vid bedömning av ett eventuellt behov under pågående graviditet ska möjliga risker för fostret observeras. Från och med graviditetens andra trimester kan doxycyklin orsaka missfärgning av tänderna, emaljskador och fördröjd utveckling av benstommen hos fostret. I djurförsök har doxycyklin konstaterats ha toxiska effekter på fostren (missfärgning av tänderna och fördröjd utveckling av benstommen). Ett bruk av tetracykliner under pågående graviditet är förknippat med en risk för leverskador.

Doxycyklin utsöndras i bröstmjolk, och läkemedlet ska därför undvikas i samband med amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Doximed tabletter har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna har klassificerats enligt förekomst på följande vis: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	mindre vanliga	sällsynta	mycket sällsynta	ingen känd frekvens
infektioner och infestationer		vaginit, lokal inflammation i anogenitalområdet, pseudomembranös kolit (överdriven tillväxt av <i>Clostridium difficile</i>)		superinfektioner, d.v.s. överdriven tillväxt av icke-känsliga organismer, vilket kan leda till kandidos; enterokolit orsakad av stafylokocker och stomatit
blodet och lymfsystemet		hemolytisk anemi, trombocytopeni, neutropeni, eosinofili		
immunsystemet	ljuskänslighetsreaktioner	överkänslighetsreaktioner, urtikaria		överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk chock, anafylaxi, hypotension, angioneurotiskt ödem, andnöd, serumsjuka, perifer svullnad och takykardi), Jarisch-Herxheimerreaktion

				(se avsnitt 4.4)
--	--	--	--	------------------

centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk		benign intrakraniell tryckökning (med symtom som dimsyn, synfältsbortfall, dubbelseende, bestående synförlust)
magtarmkanalen	kräkningar, diarré, glossit	illamående, dyspepsi	magsmärtor, missfärgning av tänderna	sväljsvårigheter, esofagit, sår i matstrupen, pankreatit, emaljhypoplasi, missfärgning av tänderna som går om*, svart och hårig tunga
lever och gallvägar				hepatit, gulsot, leversvikt, (övergående) förhöjda resultat på leverfunktionstest
hud och subkutan vävnad		hudutslag (inklusive makulopapulärt eksem och erytematöst hudutslag), hyperpigmentering av huden (vid långvarig användning)		exfoliativ dermatit, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, fotoonycholys, läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
muskeloskeletalsystemet och bindväv			ledsmärtor	muskelmärtor
njuror och urinvägar				ökad ureahalt i blodet

* Övergående och ytliga missfärgningar av permanenta tänder har rapporterats i samband med behandlingar med doxycyklin, men informationen räcker inte till för att utvärdera frekvensen av dessa händelser.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det är sällsynt med fall av akut överdosering i samband med behandling med antibiotika. Symtom på akut överdosering med doxycyklin finns inte beskrivna i litteraturen. En överdosering med doxycyklin kan dock leda till risk för njur-/leverskador eller bukspottkörtelinflammation.

Behandling

Vid fall av överdosering ska behandlingen avbrytas. Den andel av doxycyklingdosen som inte absorberats, ska bindas i kelatform med hjälp av antacida eller kalcium-/magnesiumsalter (helst med lösliga kalciumsalter). Allmän stödjande behandling är på sin plats. Dialys inverkar inte på läkemedlets halveringstid i serum, och är därmed inte till hjälp vid fall av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tetracykliner

ATC-kod: J01AA02

Doxycyklin är ett halvsyntetiskt tetracyklinderivat med brett spektrum vars bakteriostatiska effekt baserar sig på en hämning av den ribosomala proteinsyntesen. Den låga toxiciteten hos doxycyklin baserar sig antagligen på dess betydligt större affinitet till bakteriernas ribosomer i jämförelse mot affiniteten till ribosomer hos däggdjur. Effekten hos doxycyklin omfattar såväl grampositiva som gramnegativa bakterier, inklusive anaeroba bakterier och bakterier som bildar sporer. Doxycyklins effektspektrum skiljer sig inte från spektrat hos andra tetracykliner. De terapeutiska indikationerna för doxycyklin är främst infektioner orsakade av *haemophilus*, *moraxella*, mykoplasma och klamydia hos vuxna.

Tetracykliner är effektiva mot följande mikroorganismer:

- gramnegativa patogener: *Moraxella*, *Haemophilus influenzae*, *Brucellaceae*, *Bacteroides* (vissa arter), *Fusobacterium*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia*, *Treponema*, *Leptospira*.
- grampositiva patogener: *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium* (förutom *C. difficile*), *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Nocardia*.
- övriga patogener: mykoplasmaarter, mykobakterier, ureaplasmaarter, klamydia- och rickettsiaarter.

Förekomst av eventuell förvärvad resistens ska utredas i samband med följande patogener:

stafylokocker, enterokocker, *Bacteroides fragilis*, B-gruppens stafylokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*.

Följande patogener anses primärt sett vara resistenta:

de flesta gonokocker, A-gruppens stafylokocker, *Proteus*-arterna, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*- samt *Providencia*-arterna.

Resistens är även allmänt bland enterobakterierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Doxycyklin absorberas nästan fullständigt ur magtarmkanalen (> 90 % av den perorala dosen). Terapeutisk halt i plasma uppnås redan inom ca 30 minuter och maximal koncentration på ca 2 timmar. Den långa

halveringstiden (18–22 timmar) möjliggör dosering en gång per dag. Lipidlösligheten gör att doxycyklin distribueras snabbt och leder till betydligt högre halter i bl.a. njurar, lungor och galla än i serum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos doxycyklin är låg. I samband med ettåriga långtidstoxicitetstudier på flera olika djurarter konstaterades inga patologiska förändringar. Enligt teratogenicitetstester kan doxycyklin dock orsaka missfärgningar på tänderna och fördröjd utveckling av benstommen hos foster. Mängden studieresultat gällande eventuell mutagenicitet och karcinogenicitet är otillräcklig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mikrokristallin cellulosa
natriumstärkelseglykolat (typ A)
talk
magnesiumstearat
vattenfri kolloidal kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

100 mg: Förvaras vid högst 30 °C.
150 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/aluminium.
100 mg: 10 tabletter.
150 mg: 8 och 10 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 11061

150 mg: 11407

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

100 mg: 30.8.1993

150 mg: 7.3.1994

Datum för den senaste förnyelsen:

100 mg: 12.3.2008

150 mg: 2.10.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.2.2024