

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doximycin 100 mg tabletti
Doximycin 150 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää doksisykliinihyklaattia vastaten 100 mg tai 150 mg doksisykliiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: tabletti sisältää 20 mg laktoosimonohydraattia (100 mg:n tabletti) tai 30 mg laktoosimonohydraattia (150 mg:n tabletti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Keltainen tai vihertävänkeltainen tasainen, viistoreunainen, jakourteellinen tabletti. 100 mg:n tabletin halkaisija noin 9 mm ja 150 mg:n tabletin noin 10 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tetrasykliineille herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Doximycin 100 mg tabletti: Alkuannos on 2 tablettia (200 mg), sen jälkeen 1–2 tablettia vuorokaudessa. Käytettäessä samanaikaisesti doksisykliinin metaboliaa indusoivia lääkkeitä (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, primidoni ja rifampisiini) 1 tabletti 2 kertaa vuorokaudessa.

Doximycin 150 mg tabletti: Alkuannos on 1 tabletti (150 mg), sen jälkeen joko 1 tabletti vuorokaudessa tai ½ tablettia (75 mg) 2 kertaa vuorokaudessa; tarvittaessa 2 tablettia vuorokaudessa. Käytettäessä samanaikaisesti doksisykliinin metaboliaa indusoivia lääkkeitä (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, primidoni ja rifampisiini) 1 tabletti 2 kertaa vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta

Mahdollisen maksatoksisen vaikutuksen ja eliminaation hidastumisen vuoksi tetrasykliinejä ei tulisi käyttää aktiivista maksatauti sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Doximycin-valmistetta ei pidä käyttää alle 8 vuoden ikäisten lasten hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi.

Antotapa

Doximycin-tabletit tulee nauttia ruuan ja runsaan nesteen kera. Ruokatorven ärsytysoireiden välttämiseksi suositellaan, ettei tabletteja oteta juuri ennen nukkumaanmenoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille tetrasykliineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus ja imetys
- Tetrasykliinejä ei tule antaa alle 8-vuotiaille lapsille.
- Asitretiini. Asitretiinin ja tetrasykliinien yhteiskäyttö voi aiheuttaa additiivista kallonsisäisen paineen nousua.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Doksisykliini, kuten muutkin tetrasykliinit, pyrkii kertymään kehittyviin hampaisiin ja luustoon, jolloin niiden rakenne ja normaali kasvu voivat häiriintyä. Tällä on erityistä merkitystä, mikäli lääkettä annetaan kehittyvälle lapselle tai raskaana olevalle naiselle. Tetrasykliinit voivat aiheuttaa kehitymässä olevien hampaiden värjäytymistä sekä hampaiden pysyvää vaurioitumista.

Doksisykliinihoidon aikana tulee varoa runsasta altistumista auringonvalolle mahdollisen fototoksisen reaktion (esim. ihon palaminen, kynsien värimuutokset) välttämiseksi.

Tetrasykliinit saattavat joidenkin tutkimusten mukaan pahentaa systeemistä *lupus erythematosusta*.

Doksisykliini voi aiheuttaa akuutteja porfyriakohtauksia, minkä vuoksi sen käyttöä tulee välttää porfyriaa sairastavilla potilailla.

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

*Clostridium difficile*n aiheuttamaa ripulia/pseudomembranoottista koliittia saattaa esiintyä. Potilaita, joilla esiintyy ripulia, tulee seurata huolellisesti. Peristaltiikkaa hidastavia lääkkeitä ei pidä käyttää.

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 antibioottihoidosta.

Pitkäaikaisessa käytössä suositellaan mm. veri-, munuais- ja maksa-arvojen seuranta.

Mahdollisen maksatoksisen vaikutuksen ja eliminaation hidastumisen vuoksi tetrasykliinejä ei tulisi käyttää aktiivista maksatautiin sairastavilla potilailla. Doksisykliinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät mahdollisesti maksatoksisia lääkkeitä.

Vakavat ihoreaktiot ja äkilliset yliherkkyysreaktiot

Doksisykliinihoidon aikana on raportoitu vakavia yliherkkyys- ja ihoreaktioita (ks. kohta 4.8). Mikäli vakavaan reaktioon viittaavia oireita ilmenee, doksisykliinin käyttö tulee välittömästi lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito.

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.

Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu

Hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua on raportoitu nuorilla ja aikuisilla, joita hoidettiin terapeuttisilla enimmäisannoksilla (ks. myös kohta 4.3). Näissä tapauksissa tilanne korjaantui nopeasti lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Doksisykliini saattaa aiheuttaa virheellisesti katekoliamiinien nousua virtsan fluoresenssitestissä. Doksisykliinihoidon aikana myös virtsan glukoosin, proteiinin ja urobilinogeenin määrytyksissä saatetaan saada vääristyneitä tuloksia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Useat lääkkeet sisältävät kaksi- tai kolmiarvoisia kationeja, jotka muodostavat doksisykliinin kanssa kelaatteja ja vähentävät näin doksisykliinin imeytymistä. Tällaisia lääkkeitä ovat erityisesti alumiinia tai magnesiumia sisältävät antasidit, sinkki-, kalsium- ja rautavalmisteet. Sama koskee myös maitotuotteita. Yhteiskäyttöä tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää tai ajoittaa valmisteiden käyttö mahdollisimman kauas doksisykliiniannoksista. Esim. suun kautta otettavien alumiini- ja rautavalmisteiden on raportoitu estävän sappeen erittyneen lääkeaineen uudelleenimeytymistä ja näin nopeuttavan myös laskimoon annetun doksisykliinin eliminoitumista.

Myös kinapriili- ja didanosini-tabletit sisältävät kaksi- tai kolmiarvoisia kationeja, jotka vähentävät doksisykliinin imeytymistä.

Monet maksan mikrosomaalista entsyymijärjestelmää indusoivat lääkeaineet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, primidoni ja rifampisiini, nopeuttavat doksisykliinin eliminaatiota kliinisesti merkittävässä määrin (ks. kohta 4.2).

Samanaikaisen tetrasykliini ja isotretioniinihoidon aikana on raportoitu hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua (*pseudotumor cerebri*). Doksisykliiniä ei pidä käyttää isotretinoinihoidon aikana eikä vähään aikaan ennen tai jälkeen isotretinoinihoidon.

Alkoholi saattaa lyhentää doksisykliinin puoliintumisaikaa.

Probenesidi estää doksisykliinin tubulaarista eritystä.

Omepratsoli vähentää doksisykliinin imeytymistä nostamalla mahalaukun pH-arvoa.

Käsitykset tetrasykliinien ja oraalisten antikoagulanttien välisistä mahdollisista yhteisvaikutuksista ovat ristiriitaisia. Kahdessa kuvatussa tapauksessa on doksisykliinin raportoitu lisänneen merkittävästi oraalisten antikoagulanttien farmakologisia vaikutuksia. Antikoagulanttihoitoa (esim. varfariinia) saavien potilaiden veren hyytymistä ehkäisevän lääkityksen annostusta on mahdollisesti pienennettävä, sillä tetrasykliinit alentavat plasman protrombiiniaktiivisuutta.

Bakteriostaattiset lääkeaineet, kuten tetrasykliinit, saattavat häiritä penisilliinin bakterisidistä tehoa. Samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Doksisykliini saattaa vaikuttaa BCG-rokotteen tehokkuuteen. Tämän vuoksi rakonsisäisen BCG-hoidon aikana yhteiskäyttöä on syytä välttää.

Tetrasykliinien on raportoitu lisäävän digoksiinin pitoisuutta ja/tai vaikutuksia. Yhteiskäytössä suositellaan digoksiinipitoisuuden seuraamista.

Tetrasykliinit vähentävät metotreksaatin sitoutumista seerumin albumiiniin, joten samanaikaisesti käytettynä doksisykliini voi lisätä metotreksaatin toksisuutta.

Doksisykliini on raportoitu mahdollisesti lisäävän litiumin toksisuutta.

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

Tetrasykliinien ja metoksifluraanin samanaikaisen käytön on raportoitu johtaneen munuaisten vajaatoimintaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Doksisykliiniä ei pidä käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Eläinkokeissa doksisykliini on todettu läpäisevän istukan ja kulkeutuvan sikiöön. Raskauden jälkipuoliskolla doksisykliini voi vaikuttaa toksisesti sikiön kehitykseen (hampaiden pysyvät kiille- ja hammasaineauriot ja luustonkehityksen hidastuminen). Epämuodostumien riskiä raskauden ensimmäisellä puoliskolla ei ole selvitetty, mutta yksittäisraportit viittaavat siihen, että epämuodostumien riski on myös tällä ajanjaksolla. Tetrasykliinien raskauden aikaiseen käyttöön liittyy myös lisääntynyt maksavaurion vaara.

Imetys

Doksisykliini erittyy ihmisen rintamaitoon ja käyttöä tulee välttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Doximycin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia ilmenee doksisykliinihoidon aikana n. 10 %:lla potilaista. Tavallisimpia ovat erilaiset ruuansulatuskanavan oireet, joita voidaan minimoida ottamalla lääke ruuan kanssa.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Superinfektiot, kuten suun ja vaginan sieninfektiot	Vaginiitti	
Veri ja imukudos			Hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, eosinofilia, lymfadenopatia	Neutropenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien anafylaktinen sokki), systeemisen <i>lupus</i>	Angioneuroottinen edeema, yliherkkyysreaktioon liittyvä hengenahdistus,

			<i>erythematosuksen</i> paheneminen, seerumitauti	Jarisch-Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)
Hermosto		Päänsärky	Ohimenevä hyvänlaatuinen aivopaineen nousu (<i>pseudotumor cerebri</i>)*, papilledeema, pullottava fontanelli (imeväis- ikäisellä)	
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus	
Sydän			Perikardiitti, takykardia	
Verisuonisto			Hypotensio	
Ruuansulatus- elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli		Esofagiitti, ruokatorven haavaumat, faryngiitti, glossiitti, stomatiitti, proktiitti, dyspepsia	Pankreatiitti, pseudomembranoottinen koliitti, nielemishäiriöt, vatsakivut, hampaiden värjäytymät, hammaskiilteen hypoplasia, musta nukkainen kieli
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien kohoaminen, hepatiitti	Keltatauti, maksan vajaatoiminta
Iho ja ihon- alainen kudus		Fototoksiset reaktiot, urtikaria, punoittava tai makulopapulaarinen ihottuma	Stevens–Johnsonin syndrooma, <i>erythema multiforme</i> , epidermaalinen nekrolyysi, <i>erythema fixum</i> , purppura, onykolyysi	Lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS), foto- onykolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos			Artralgia, myalgia	
Munuaiset ja virtsatiet				Kohonnut veren ureapitoisuus
Synnyynnäiset ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt			Porfyria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Perifeerinen edeema	
Tutkimukset			Pitkäaikainen annostelu voi aiheuttaa mikroskooppisen ruskean tai mustan värimuutoksen kilpirauhas kudoksessa	

* Oireina näön hämärtyminen, näkökentän puutos, kahtena näkeminen, pysyvä näön menetys

Doksisykliini, kuten muutkin tetrasykliinit, pyrkii kertymään kehittyviin hampaisiin ja luustoon, jolloin niiden rakenne ja normaali kasvu voivat häiriintyä. Tällä on erityistä merkitystä, mikäli lääkettä annetaan kehittyvälle lapselle tai raskaana olevalle naiselle.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Doksisykliiniin, kuten muidenkin tetrasykliinien, aiheuttamat akuutit myrkytykset ovat hyvin harvinaisia.

Yliannostuksen oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Aivopaineen nousua voi myös ilmetä.

Erityistä hoitoa ei yleensä tarvita. Mahan tyhjennystä ja lääkehiiltä voidaan kokeilla. Koska alumiinia ja magnesiumia sisältävät antasidit kelatoivat tetrasykliinejä, voidaan myös niitä antamalla yrittää estää doksisykliiniin imeytymistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tetrasykliinit, ATC-koodi: J01AA02

Doksisykliini on tetrasykliineihin kuuluva laajakirjoinen bakteriostaattinen antibiootti. Doksisykliini kiinnittyy bakteerin ribosomin 30S-osaan, jolloin siirtäjä-RNA:n kiinnittyminen ribosomiin ja samalla koko proteiinisynteesi estyvät. Ihmissolun proteiinisynteesiä doksisykliini estää vain suurina pitoisuuksina.

Laajakirjoisuutensa johdosta doksisykliiniä voidaan käyttää hyvin monenlaisten infektioiden hoitoon. Keskeisimmät käyttöaiheet ovat kuitenkin aikuisten avohoidon hengitystieinfektiot ja sukupuoliteitse tarttuvat klamydiainfektiot.

Herkkyys

Patogeenien herkkyys ja resistenssi doksisykliinille:

Herkät	Resistentit
Beetahemolytyttiset streptokokkiryhät A, C ja G	Beetahemolytyttinen streptokokkiryhä B
Pneumokokit	Enterokokit
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gonokokit
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Meningokokit
<i>Haemophilus influenzae</i>	Gramnegatiiviset enterobakteerit
<i>Pasteurella multocida</i>	Pseudomonas
<i>Francisella tularensis</i>	Anaerobiset bakteerit, mukaan lukien <i>Bacteroides fragilis</i> ja <i>Clostridium difficile</i>
<i>Brucella</i>	
<i>Borrelia burgdorferii</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Chlamydia trachomatis, psittaci</i> ja <i>pneumoniae</i>	
<i>Coxiella burnetii</i>	
Riketsiat	

<i>Helicobacter pylori</i>	
<i>Vibrio cholerae</i>	
<i>Yersinia pestis</i>	

Herkkyyusrajat

Doksisykliinin yleiset MIC-rajat CLSI:n (ent. NCCLS) ovat:

≤ 4 mg/l herkkä (S)
 ≥ 16 mg/l resistentti (R)

Resistenssitilanne voi vaihdella maantieteellisesti ja mikrobikohtaisesti, ja erityisesti vaikeissa infektioissa paikallinen tieto on tarpeen. Toisaalta mikro-organismit, jotka luokitellaan vaihtelevassa määrin herkiksi tai resistenteiksi yleisesti hyväksytyjen raja-arvojen tai yleistiedon mukaan, voivat infektion sijainnista riippuen olla kliinisessä käytössä herkkiä.

Resistenssimekanismi

Resistenssi doksisykliinille voi kehittyä ainakin kolmella (usein plasmidivälitteisellä) mekanismilla. Doksisykliinin pääsy mikrobiin voi vaikeutua, ja sen poistuminen lisääntyy aktiivisten pumppumeکانismien kautta. Mikrobit voivat myös estää doksisykliinin kiinnittymistä ribosomiin erityisten suojaavien proteiinien avulla. Lisäksi jotkut mikrobit kykenevät hajottamaan doksisykliiniä entsyymaattisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu doksisykliini imeytyy hyvin, ja hyötyosuus on n. 93 %. Ruualla tai maidolla ei ole vaikutusta imeytymiseen. 200 mg:n doksisykliiniannoksella huippupitoisuus plasmassa (3 mikrog/ml) saavutetaan 2 tunnissa ja pitoisuus on yli 1 mikrog/ml vielä 8–12 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Doksisykliini jakautuu laajalti elimistöön, mm. likvoritilaan, ja jakautumistilavuus on n. 0,75 l/kg. Lääkeaine kulkeutuu myös hyvin istukan läpi ja erittyy ihmisen rintamaitoon. Hieman alle 90 % lääkeaineesta on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Doksisykliinin puhdistuma on n. 0,53 ml/min/kg ja puoliintumisaika plasmassa n. 16 tuntia. Suurin osa lääkeaineesta erittyy ulosteen mukana lähinnä inaktiivisena konjugaattina, ja n. 40 % erittyy aktiivisessa muodossa munuaisten kautta. Doksisykliinin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä vanhuksilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Doksisykliini ei ole prekliinisissä kokeissa ollut mutageeninen. Teratogeenisuuskokeissa on raportoitu luiden kasvun hidastumista. Karsinogeenisiä vaikutuksia ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Risiiniöljy, hydrattu

Polyakrylaattidispersio 30 %
Magnesiumstearaatti
Laktoosimonohydraatti
Natriumvetykarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä 15–25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

100 mg tabletti

Muovitölkki, sisältää kuivausainekapselin, 10 ja 50 tablettia.

150 mg tabletti

Muovitölkki, sisältää kuivausainekapselin, 8, 10 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 8029
150 mg: 8710

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 100 mg: 29.12.1997; 150 mg: 9.12.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.10.2017