

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 tukihoidona vaikeassa aknessa.

Antibiioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibiioottiresistenssi 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 osaan annokseen), ja sen jälkeen 100 mg:n ylläpitoannokset/vrk. Vaikeahkojen infektioiden hoidossa annostusta 200 mg vuorokaudessa on noudatettava koko hoitojakson 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:

Aloitusannos 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 - ≤ 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. Kiilteen 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-lihassalpausten.

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 laboratoriotuloksilla.

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 antasideja 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 aikaan 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, karbamatsepiinia, fenytoiinia tai rifampisiinia. 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 laboratorionkokeiden kanssa:

Virheellisesti kohonneita tuloksia virtsan katekoliaamiiniarvoissa 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-membranootinen 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)
ruoansulatuselimistö	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 kudος		ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma ja erytematoottinen ihottuma mukaan lukien)		eksfoliatiivinen dermatiitti, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, fotoonykolyysi, lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS)
luusto, lihakset ja sidekudos			nivelkivut	lihaskivut

munuaiset ja virtsatiet				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 tutkimuskeskusta 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 munuaiskudoksen vaurion 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 tukihoido 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* (lukuunottamatta *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 Farmakokinetiikka

Doksisykliini imeytyy mahasuolikanavasta lähes täydellisesti (> 90 % oralisesta 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

Doksisykliinin 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. Doksisykliinin 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

26.4.2018