

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxitin 100 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää doksisykliiniä 100 mg.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Keltainen tai vihertävän keltainen, pyöreä, kupera, jakourteinen tabletti, jonka halkaisija on 9 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suurin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Doksisykliineille herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot, kuten:

Alempien hengitysteiden infektiot:

- Mycoplasman tai Klamydian aiheuttama pneumonia
- kroonisen bronkiitin akuutti paheneminen

Urogenitaaliset infektiot:

- *Chlamydia trachomatis* aiheuttamat infektiot

Ihon ja pehmytosakudosten infektiot:

- borreliosis
- akne vulgaris, kun systeeminen antibioottihoito katsotaan tarpeelliseksi.

Harkinnan mukaan tulee antaa virallista ohjausta asianmukaiseen mikrobilääkkeiden käyttöön.

Viralliset, antimikrobista hoitoa koskevat ohjeet ja paikallinen resistenssitilanne tulee ottaa huomioon kun doksisykliinihoitoa suunnitellaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja 12–17-vuotiaat lapset:

Alkuannos aikuisilla ja 12–17-vuotiailla lapsilla akuuttien infektioiden hoidossa on 200 mg ensimmäisenä päivänä, ja ylläpitoannos on 100 mg vuorokaudessa (kerta-annoksena tai jaettuna kahteen osaan).

Vakavammissa infektioissa vuorokausiannos on 200 mg koko hoidon ajan. Jos potilaalla epäillään maksan entsyymi-induktiota esim. fenobarbitaali-, fenytoiini- tai karbamatsepiinihoidon aikana tai jos kyseessä on alkoholisti, jonka maksan toiminta ei ole heikentynyt, annos on 100 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

8–11-vuotiaat lapset (Kappale 4.4)

Doksisykliinin käyttö 8-11-vuotiailla lapsilla akuuttien infektioiden hoidossa tulee olla huolellisesti perusteltua tilanteissa, joissa muita lääkkeitä ei ole saatavilla, todennäköisesti muut lääkkeet eivät tehoa tai muut lääkkeet ovat kontraindisoituja.

Kyseisissä tilanteissa annostus akuuttien infektioiden hoidossa on:

Lapset 45 kg tai alle:

Aloitussannos: 4,4 mg/kg/vrk (kerta-annoksena tai jaettuna kahteen osaan).

Ylläpitoannos: 2,2 mg/kg/vrk (kerta-annoksena tai jaettuna kahteen osaan).

Vaikeiden infektioiden hoidossa, tulee käyttää 4,4 mg/kg/vrk annosta koko hoidon ajan.

Yli 45 kg painavat lapset: Aikuisten annostusta tulee noudattaa;.

Vastasyntyneet–7-vuotiaat lapset

Doksisykliiniä ei tule käyttää alle 8-vuotiailla lapsilla hampaiden värjäytymisen riskin vuoksi. (ks. kohta 4.4 ja 4.8)

Hoidon kesto on 7–14 vuorokautta.

Akne vulgariksessa päivittäinen annos on 50 mg 6 – 12 viikon ajan.

Käyttö vanhuksilla: Annoksen alentaminen vanhuksilla ei ole tarpeen.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa: Annoksen alentaminen ei ole tarpeen.

Käyttö potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa: Annoksen alentaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Varovaisuus on kuitenkin tarpeen (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Tabletit otetaan runsaan nestemäärän kanssa mieluiten aterian jälkeen

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille tetrasykliineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Doksisykliini käyttö on kontraindisoitu raskauden aikana. Vaikuttaa siltä, että tetrasykliinien käyttöön liittyvät riskit raskauden aikana liittyvät pääasiassa hampaiden ja luuston kehitykseen (Katso kohta 4.4. koskien käyttöä hampaiden kehittymisen aikana).

Tetrasykliinit erittyvät äidin maitoon ja ovat sen vuoksi vasta-aiheisia imetyksen aikana. (Katso kohta 4.4. koskien käyttöä hampaiden kehittymisen aikana).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tetrasykliinilääkkeiden käyttö hampaiden kehittymisen aikana (raskauden viimeinen puolikas, varhaislapsuus ja lapsuus 8-vuotiaaksi asti) voi aiheuttaa hampaiden pysyvän värjäytymisen (kelta-harmaa-ruskea). Tämä haittavaikutus on yleisempi lääkkeiden pitkäaikaisen käytön aikana, mutta sitä on havaittu toistuvien lyhytaikaisten hoitojen jälkeen. On myös raportoitu *enamel hypoplasiaa*. Käytä doksisykliiniä alle 8-vuotiailla lapsilla vain, kun potentiaalisten hyötyjen odotetaan ylittävän riskit vakavissa tai hengenvaarallisissa tilanteissa, (kuten Kalliovuorten pilkkukuumeessa) kun ei ole olemassa asianmukaisia vaihtoehtoisia hoitomuotoja.

Vaikka pysyvien hampaiden värjäytymisen riski on harvinaista 8-11-vuotiailla lapsilla, doksisykliinin käyttö on perusteltava huolellisesti tilanteissa, joissa muita lääkkeitä ei ole saatavilla, eivät todennäköisesti ole tehokkaita tai ovat vasta-aiheisia.

Doksisykliini voi lisätä myrkyllisten aineiden maksatoksisuutta. Varovaisuutta on noudatettava maksapotilailla. Auringonvaloa ja solariumhoitoa on vältettävä hoidon aikana ihon valoherkistymisen ja auringon aiheuttamien palovammojen riskin takia. Superinfektion riski ja ei-herkkien organismien liikakasvu, Candida mukaan lukien, on otettava huomioon mm. samanaikaisen kortisonihoidon aikana.

Vaikkakin doksisykliini tavallisesti imeytyy täydellisesti, pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuutta ei pidä poissulkea, jos potilaalla on pitkittynyt ripuli. Harvinaisia *Clostridium difficile*n aiheuttamia koliittitapauksia on raportoitu doksisykliinihoidon aikana.

Pitkäaikaisessa hoidossa (yli 4 viikkoa) on syytä ajoittain kontrolloida hematopoesia sekä maksan ja munuaisten toimintaa.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaksi- ja kolmevalenttiset metalli-ionit

Doksisykliini muodostaa kahden- tai kolmenarvoisten metalli-ionien kanssa kelaatteja, jolloin doksisykliinin imeytyminen vähenee. Sillä on vähäisempi affiniteetti kalsiumiin kuin monella muulla tetrasykliinillä. Tämän ansiosta maito, kalsium tai ruoka eivät todennäköisesti vaikuta imeytymiseen, vaikka antasidit ja rautavalmisteet vaikuttavatkin. On kuitenkin suositeltavaa odottaa vähintään yksi tunti doksisykliinin oton jälkeen ennen kuin otetaan antasidoja, maitoa, kalsium-, magnesium- tai rautavalmisteita. Didanosiiini- tai kinapriiilivalmisteita, jotka sisältävät magnesiumia tai alumiinia, ei pidä antaa tetrasykliinien kanssa samanaikaisesti.

Probenesidi

Probenesidi estää tetrasykliinien erittymistä virtsaan.

Antikoagulantit

Doksisykliini alentaa plasman protrombiiniaktiivisuutta, joten antikoagulanttien vaikutus saattaa tehostua.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Doksisykliini saattaa vähentää oraalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Muut antibiootit

Bakteriostaattisen doksisykliinin ja beetalaktaamiantibioottien samanaikainen käyttö alentaa molempien antibioottien tehoa.

Maksaentsyymien indusoijat

Koska alkoholi, fenobarbitaali, fenytoiini ja karbamatsepiini indusoivat maksan mikrosomaalisten entsyymien aktiiviteettia, päivittäisen doksisykliiniannoksen nostoa on harkittava, mikäli lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Doksisykliini voi aiheuttaa hampaiden mineralisovaiheen aikana (raskauden jälkipuolisko) kiilteen hypoplasiaa. Se kerääntyy muodostuvaan luustoon ja saattaa vaikuttaa luuston kehittymiseen (ks. 4.4). Doksisykliiniä ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Doksisykliini erittyy äidinmaitoon. Doksisykliinin käyttö imeytyksen aikana on kontraindisoitua.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Doksisykliinillä ei ole vaikutuksia ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset liittyvät lähinnä maha-suolistokanavaan ja niitä voidaan vähentää ottamalla lääke ruokailun yhteydessä. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Immuunijärjestelmä

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Jarisch-Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö

Yleiset (>1/100): pahoinvointi, mahakipu, oksentelu ja ripuli.

Epätavalliset (>1/1000, <1/100): nielemishäiriö.

Harvinaiset (<1/1000): ruokatorven tulehdus, ruokatorven haavauma, kielen tulehdus, pseudomembranoottinen koliitti,

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): hampaiden värjäytyminen*

Maksa ja sappitiet

Harvinaiset (<1/1000): epänormaali maksan toiminta.

Iho ja sidekudokset

Epätavalliset (>1/1000, <1/100): nokkosihottuma, urtikaria, valoherkkyysreaktiot.

Harvinaiset (<1/1000): anafylaksia, erythema multiforme, kynsisairaus, foto-onykolyysi, mukokutaaninen oireyhtymä.

Hyvin harvinaiset (<1/10000): angioneuroottinen ödeema.

Veri ja verta muodostavat kudokset

Harvinaiset (<1/1000): hematologiset muutokset, esim. trombosytopenia ja hemolyyttinen anemia.

Keskushermosto

Hyvin harvinaiset (<1/10000): kallonsisäisen paineen nousu.

Virtsa- ja sukupuolielimet

Harvinaiset (<1/1000): tulehdukselliset vauriot (hiivasienien ylikasvun yhteydessä) anogenaalialueella.

*Doksisykliinin käytöstä on raportoitu pysyvien hampaiden palautuvaa ja pinnallista värimuutosta, mutta esiintyvyystiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevista tiedoista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Löydökset ja oireet

Doksisykliinien toksisuus on suhteellisen vähäinen. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa voivat suuret annokset johtaa vakaviin munuais- ja maksavaurioihin. Oireina on pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Myös kallonsisäisen paineen nousua on kuvattu.

Yliannostuksen hoito

Hoitona on lääkehiilen ja antasidien anto. Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Hemodialyysi ei muuta doksisykliinin puoliintumisaika plasmassa, eikä liene hyödyllinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, tetrasykliinit, ATC-koodi: J01AA02

Doksisykliini on laajakirjainen bakteriostaattinen antibiootti. Se läpäisee bakteerien soluseinämän kaksikerroksisen lipidikalvon. Lisäksi energiaa vaativa aktiivinen kuljetusmekanismi siirtää lääkkeen, kuten

kaikki tetrasykliinit, sisemmän sytoplasmisen kalvon läpi. Päästyään bakteerin sisälle doksisykliini estää proteiinisynteesiä sitoutumalla 30S-molekyylin ribosomeissa. Lääke näyttäisi estävän aminoasyyli tRNA:n pääsyä sen sitoutumiskohtaan ribosomaalisessa mRNA-kompleksissa. Doksisykliini heikentää nisäkkäiden soluissa proteiinisynteesiä hyvin suurilla pitoisuuksilla. Näissä soluissa ei kuitenkaan ole sellaista aktiivista kuljetusmekanismia, joka on löydetty bakteereista.

Estopitoisuudet

NCCLS:n (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) on määritellyt v. 1990 seuraavat estopitoisuudet doksisykliinille (laimennustekniikka: elatusneste, aagar, mikrolaimennus):

MIC50 -arvot	Herkkä	Suhteellisen herkkä (intermediaarinen)	Resistentti
<i>Useimmat kannat</i>	≤ 4 µg/ml	8 µg/ml	≥ 12.5 µg/ml
<i>H. influenzae</i>	≤ 2 µg/ml	4 µg/ml	≥ 8 µg/ml
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 2 µg/ml	4 µg/ml	≥ 8 µg/ml
<i>S. pyogenes</i>	≤ 1 µg/ml	2 µg/ml	≥ 4 µg/ml
<i>Neisseria</i>	≤ 1 µg/ml	2 µg/ml	≥ 4 µg/ml
<i>N. gonorrhoea</i>			
MIC50 GC aagarissa	≤ 0.25 µg/ml	0.5 - 1 µg/ml	≥ 2 µg/ml

Herkkyys

Resistenssin olemassaolo valikoiduille kannoille saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, ja tiedot paikallisesta resistenssistä ovat toivottavia, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektoita. Alla mainitut tiedot sisältävät suuntaa-antavan todennäköisyyden siitä, ovatko mikro-organismit doksisykliinille herkkiä vai eivät. Tasoa 2 µg/ml käytettiin herkkyysrajana useimmissa tapauksissa.

Organismi	Herkkyys MIC50 (µg/ml) / Resistentti (R)	Sensitiivinen (S)
<u>Herkät kannat</u>		
<u>Gram-positiiviset bakteerit</u>		
Streptococcus pyogenes	0.4	S
Streptococcus viridans	0.4	S
<u>Gram-negatiiviset bakteerit</u>		
Aeromonas	–	S
Brucella	–	S
Francisella tularensis	< 2.0	S
Moraxella catarrhalis	< 2.0	S
Yersinia enterocolitica	< 2.0	S
<u>Anaerobit</u>		
Actinomyces	–	S
Prevotella melaninogenica	< 2.0	S
Clostridia, muut kuin difficile vaihteleva	–	S
<u>Muut</u>		
Mycoplasma pneumoniae	1.6	S
Chlamydia pneumoniae	< 1.0	S
Legionella pneumophila	< 2.0	S
Rickettsia vaihteleva	–	S
<u>Suhteellisen herkkät kannat</u>		
<u>Gram-positiiviset bakteerit</u>		
§ Staphylococcus aureus	1.6	S / R
§ Streptococcus pneumoniae	0.2	S / R
<u>Gram-negatiiviset bakteerit</u>		
* Haemophilus influenzae	vaihteleva	S / R
* Neisseria gonorrhoeae	0.4	S / R
* Neisseria meningitidis	1.6	S / R

<u>Anaerobit</u>		
Bacteroides fragilis	–	S / R
<u>Resistentit kannat</u>		
<u>Gram-positiiviset bakteerit</u>		
Staphylococcus aureus (MRSA)	–	R
Staphylococcus epidermidis	–	R
Streptococcus faecalis	50.0	R
Enterococcus faecium	–	R
<u>Gram-negatiiviset bakteerit</u>		
Acinetobacter spp.	–	R
§ Escherichia coli	12.5	R
Enterobacter	25.0	R
Klebsiella	50.0	R
Serratia	50.0	R
Proteus mirabilis	> 100.0	R
Proteus vulgaris	> 20.0	R
Shigella	100.0	R
Pseudomonas aeruginosa	100.0	R
<u>Anaerobit</u>		
Clostridium difficile	> 100.0	R

– : ei tarkkaa tietoa.

* : Doksisykliini on ollut tehokas useimpiin *Haemophilus influenzae* kantoihin ja *Neisseria gonorrhoeaan*. Kuitenkin, lisääntyneestä resistenssistä johtuen, näiden infektioiden hoito doksisykliinillä ei ole suositeltavaa ennen herkkyysmääritystestejä.

§ : Seuravilla kannoilla vastustuskyky on niin yleistä, ettei doksisykliiniä suositella ensilinjan hoidoksi: *S. aureus*, *Str. faecalis*, jotkut pneumokokkikannat ja *E. coli*.

Lisäksi seuraavia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteerikantoja pidetään herkkinä: klamydiat, mykoplasmat, leptospirat, riketsiat, nokardiat, *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Bartonella bacilliformis*, *Campylobacter* ja *Brucella* -kannat, ja *Vibrio cholerae* -bakteerit. Spirokeetat, kuten *Borrelia recurrentis*, *Treponema pallidum* ja *T. pertenue* ovat myös herkkiä. *Plasmodium falciparum* sporozoa ja *Balantidium coli* kiliat, jotka ovat resistenttejä klorokiinille, ovat herkkiä doksisykliinille. Yleisesti ottaen, 70 – 90 % anaerobisista bakteereista on herkkiä doksisykliinille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Doksisykliini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti oraalisen annon jälkeen, ja sen biologinen hyötyosuus on n. 93 %. Lääkkeen nauttiminen ruokailun yhteydessä ei vaikuta merkittävästi imeytymiseen.

Huippupitoisuudet (2 – 3 µg/ml) plasmassa on saavutetaan 2–3 tuntia 200 mg:n annoksen jälkeen. Terapeuttinen taso saavutetaan n. 30 minuutissa.

Jakaantuminen

Doksisykliini jakautuu laajalti kudoksiin ja elimistön nesteisiin; kudos / seerumi -pitoisuussuhde on aina > 1, paitsi suolistossa ja imunestekudoksessa. Pitoisuudet ovat matalia aivoselkäydinnesteessä.

Doksisykliini sitoutuu 82 – 95 %:sti plasman proteiineihin.

Metabolia

Pieni osa doksisykliinistä metaboloituu maksassa. Ensikierron metabolia suolistossa tai maksassa on mitätöntä.

Erittyminen

Doksisykliini erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan ja kelatoituneena ulosteeseen. Puoliintumisaika plasmassa on 18 – 22 tuntia.

Alkoholi, fenytoiini, fenobarbitaali ja karbamatsepiini, jotka indusoivat maksan metaboliaa, nopeuttavat doksisykliinin erittymistä virtsaan.

Doksisykliini ei merkittävästi kumuloidu munuaisten vajaatoiminnassa.

Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi doksisykliinin farmakokinetiikkaan (ks. **4.4**).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäkestoisissa eläinkokeissa doksisykliinillä on havaittu ruoansulatuskanavaan, maksaan ja munuasiin kohdistuvia toksisia vaikutuksia. Teratogeenisuustutkimuksissa (rotat) tetrasykliinien on todettu läpäisevän istukan ja aiheuttavan sikiövaurioita, kuten luuston kasvun hidastumista (ks. **4.6**). Mutageenisuustesteissä ei ole havaittu muutoksia. Doksisykliinillä ei ole tehty pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Sakkariinatrium

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

8, 10 ja 50 tablettia läpipainopakkauksessa (Al/PVC).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisiä käyttö- ja käsittelyohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hämeenlinna.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13166

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.1998 / 1.7.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.07.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doxitin 100 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 100 mg doxycyklin.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Gul eller grön gul, rund, konvex tablett med brytskåra. Tabletten har en diameter på 9 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för doxycykliner, såsom:

Nedre luftvägsinfektioner:

- pneumoni orsakad av mykoplasma eller klamydia
- akut försämring av kronisk bronkit

Urogenitala infektioner:

- infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis*

Hud- och mjukvävnadsinfektioner:

- borrelios
- akne vulgaris, då systemisk antibiotikabehandling anses vara nödvändig.

Efter medicinskt övervägande ska officiella anvisningar ges för att mikrobiella läkemedel ska kunna användas på korrekt sätt.

När en doxycyklinbehandling planeras ska de officiella anvisningarna om antimikrobiell behandling och det lokala resistensläget beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna samt barn i åldern 12 år till 17 år:

Initialdosen för vuxna samt barn i åldern 12 år till 17 år vid behandling av akuta infektioner är 200 mg under den första dagen. Underhållsdosen är 100 mg per dygn (som engångsdos eller uppdelat i två delar).

Vid allvarigare infektioner är dygnsdosen 200 mg under hela behandlingen. Om patienten misstänks ha enzyminduktion i levern under pågående behandling med t.ex. fenobarbital, fenytoin eller karbamazepin, eller alternativt om det är frågan om en alkoholist som inte har försämrad leverfunktion, är doseringen 100 mg två gånger per dygn.

Pediatrik population

Barn i åldern 8 år till 11 år (se avsnitt 4.4)

Användningen av doxycyklin för behandling av akuta infektioner hos barn i åldern 8 år till 11 år bör noggrant motiveras och endast användas när andra läkemedel inte är tillgängliga, sannolikt inte är effektiva eller är kontraindicerade.

Under sådana omständigheter är doseringen för behandling av akuta infektioner:

Barn med en vikt på 45 kg eller under:

Initialdos: 4,4 mg/kg/dygn (som engångsdos eller uppdelat i två delar).

Underhållsdos: 2,2 mg/kg/dygn (som engångsdos eller uppdelat i två delar).

Vid behandling av svåra infektioner bör doseringen 4,4 mg/kg/dygn användas under hela behandlingen.

Barn med en vikt på över 45 kg: Doseringen för vuxna bör följas.

Nyfödda samt barn som är upp till 7 år gamla

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

Behandlingen varar i 7–14 dygn.

Vid akne vulgaris är den dagliga dosen 50 mg i 6–12 veckors tid.

Användning hos äldre: Dosen för äldre behöver inte minskas.

Användning vid nedsatt njurfunktion: Dosen behöver inte minskas.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion: Dosen behöver inte minskas (se avsnitt 5.2).

Det är ändå nödvändigt att iaktta försiktighet (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Tabletterna intas med rikliga mängder vätska, helst efter en måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra tetracykliner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av doxycyklin är kontraindicerat under graviditeten. Det verkar som om riskerna som är förknippade med användning av tetracykliner under graviditeten snarast hör ihop med utvecklingen av fostrets tänder och skelett (se avsnitt 4.4 om användning medan tänderna utvecklas).

Tetracykliner passerar vidare med modersmjölken och är därför kontraindicerade under amningen. (Se avsnitt 4.4 om användning medan tänderna utvecklas).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av läkemedel som innehåller tetracyklin medan tänderna utvecklas (den senare halvan av graviditeten, spädbarnsåldern och barndomen fram till 8 års ålder) kan orsaka permanent missfärgning av tänderna (gul-grå-brun). Denna biverkning är mer allmän vid långvarig användning av läkemedlen, men den har även konstaterats efter upprepade kortvariga behandlingar. Det har också rapporterats om *enamel hypoplasia* (tandemaljhypoplasi). Använd doxycyklin för barn under 8 år endast om den potentiella nyttan förväntas vara större än riskerna i allvarliga eller livshotande situationer (så som vid Klippiga bergen-fläckfeber) då det inte finns några lämpliga alternativa behandlingsformer.

Även om risken för att de permanenta tänderna blir missfärgade är ovanlig hos barn i åldern 8 år till 11 år, ska användningen av doxycyklin motiveras noggrant i situationer där inga andra läkemedel finns tillgängliga, där sådana läkemedel sannolikt inte är effektiva, eller där de är kontraindicerade.

Doxycyklin kan öka levertoxiciteten hos giftiga ämnen. Försiktighet bör iaktas med leverpatienter. Solljus och solning i solarium ska undvikas under behandling på grund av att huden blir mer ljuskänslig och på grund av risken för brännskador orsakade av solen. Risken för superinfektion och hyperplasi av icke-känsliga organismer, inbegripet *Candida*, ska beaktas bl.a. vid samtidig kortisonbehandling.

Även om doxycyklin normalt absorberas helt och hållet, kan sannolikheten för pseudomembranös kolit inte uteslutas, om patienten lider av utdragen diarré. Sällsynta fall av kolit orsakad av *Clostridium difficile* har rapporterats under behandlingar med doxycyklin.

Vid långvariga behandlingar (över 4 veckor) är det bra att regelbundet kontrollera hematopoesen samt leverns och njurarnas funktion.

Vissa patienter med spiroketinfektioner kan få en Jarisch-Herxheimer-reaktion en kort tid efter att doxycyklinbehandling inletts. Patienter ska informeras om att detta oftast självbegränsande är en följd av antibiotikabehandling vid spiroketinfektioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Två- och trevalenta metalljoner

Tillsammans med två- och trevalenta metalljoner bildar doxycyklinet kelater, vilket innebär att absorptionen av doxycyklin minskar. Doxycyklin har en mindre affinitet med kalcium än många andra tetracykliner. Därför inverkar mjölk, kalcium eller matvanor sannolikt inte på absorptionen, även om antacida och järntillskott gör det. Det rekommenderas emellertid att vänta minst en timme efter att man tagit doxycyklin och innan man intar antacida eller mjölk eller kalcium-, magnesium- eller järntillskott. Didanosin- eller kinaprilpreparat, som innehåller magnesium eller aluminium, bör inte administreras tillsammans med tetracykliner.

Probenesid

Probenesid förhindrar utsöndringen av tetracykliner i urin.

Antikoagulanter

Doxycyklin minskar protrombinaktiviteten i plasma, och därför kan antikoagulanter ha en ökad effekt.

Orala preventivmedel

Doxycyklin kan minska effekten hos orala preventivmedel.

Övriga antibiotikapreparat

Samtidig användning av bakteriostatiskt doxycyklin och betalaktamantibiotika minskar effekten för bägge antibiotikatyper.

Inducerare av leverenzym

Eftersom alkohol, fenobarbital, fenytoin och karbamazepin inducerar aktiviteten hos leverns mikrosomala enzymer, bör en ökning av dygnsdosen av doxycyklin övervägas, om ovannämnda läkemedel används samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Doxycyklin kan leda till tandemaljhypoplasi under tändernas mineraliseringsfas (under den senare halvan av graviditeten). Läkemedlet ackumuleras i benstommen som håller på att byggas upp och kan därmed påverka benstommens utveckling (se 4.4).

Doxycyklin ska inte användas under graviditeten.

Amning

Doxycyklin passerar vidare med modersmjölken. Användning av doxycyklin under amning är kontraindicerat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Doxycyklin har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är snarast förknippade med magtarmkanalen. Biverkningarna kan lindras genom att ta läkemedlet i samband med måltider. Följande biverkningar har rapporterats:

Immunsystemet

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Jarisch-Herxheimer-reaktion (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

Vanliga (>1/100): illamående, magont, kräkningar och diarré.

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): sväljstörningar.

Sällsynta (<1/1000): esofagit, sår i matstrupen, glossit, pseudomembranös kolit.
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): missfärgning av tänderna*

Lever och gallvägar

Sällsynta (<1/1000): onormal leverfunktion.

Hud och bindväv

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): nässelutslag, urtikaria, ljuskänslighetsreaktioner.

Sällsynta (<1/1000): anafylaxi, erythema multiforme, nagelproblem, fotoonykolys, mukokutant syndrom.

Mycket sällsynta (<1/10000): angioneurotiskt ödem.

Blod och blodbildande vävnad

Sällsynta (<1/1000): hematologiska förändringar, t.ex. trombocytopeni och hemolytisk anemi.

Centrala nervsystemet

Mycket sällsynta (<1/10000): intrakraniell tryckökning.

Urogenitala organ och könsorgan

Sällsynta (<1/1000): inflammatoriska skador (i samband med överväxt av jästsvamp) i anogenitalområdet.

*Användning av doxycyklin har rapporterats orsaka yttlig missfärgning som senare försvinner från de permanenta tänderna, men frekvensen kan inte bedömas utifrån de uppgifter som finns tillgängliga.

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Medicinska fynd och symptom

Toxiciteten hos doxycyklin är relativt låg. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan stora doser leda till allvarliga njur- och leverskador. Symptomen är illamående, kräkningar och diarré. Även intrakraniell tryckökning har rapporterats.

Behandling vid överdosering

Som behandling administreras aktivt kol och antacida. Någon specifik antidot finns inte. Hemodialys ändrar inte på halveringstiden för doxycyklin i plasma, och torde därför inte vara gynnsam.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, tetracykliner, ATC-kod: J01AA02

Doxycyklin är en bredspektrig bakteriostatisk antibiotika. Läkemedlet genomtränger det dubbelskiktiga lipidmembranet i bakteriernas cellväggar. I denna energikrävande aktiva transportmekanism forslas läkemedlet, liksom alla andra tetracykliner, vidare genom det inre cytoplasmamembranet. Efter att doxycyklinet trängt in i bakterien, hindrar läkemedlet proteinsyntesen genom att bindas ihop med 30S-molekylen i ribosomerna. Läkemedlet verkar hindra aminoacyl tRNA:t från att komma till bindningspunkten i det ribosomala mRNA-komplexet. Doxycyklin i mycket stora koncentrationer försvagar proteinsyntesen i cellerna hos däggdjur. I dessa celler finns det emellertid inte någon sådan aktiv transportmekanism som har påträffats hos bakterier.

Hämmande koncentrationer

NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) har år 1990 fastställt följande hämmande koncentrationer för doxycyklin (utspädningsteknik: vätskemedium, agar, mikroutspädning):

<u>MIC50 -värden</u>	Känsligt	Relativt känslig (intermediär)	Resistent
Merparten av stammarna	≤ 4 µg/ml	8 µg/ml	≥ 12.5 µg/ml
<i>H. influenzae</i>	≤ 2 µg/ml	4 µg/ml	≥ 8 µg/ml
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 2 µg/ml	4 µg/ml	≥ 8 µg/ml
<i>S. pyogenes</i>	≤ 1 µg/ml	2 µg/ml	≥ 4 µg/ml
<i>Neisseria</i>	≤ 1 µg/ml	2 µg/ml	≥ 4 µg/ml
<i>N. gonorrhoea</i>			
MIC50 GC -agar baserat	≤ 0.25 µg/ml	0.5 - 1 µg/ml	≥ 2 µg/ml

Känslighet

Resistens förekommer hos utvalda stammar, men detta kan variera geografiskt och tidsmässigt. Uppgifter om lokal resistens är önskvärda, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Uppgifterna nedan innehåller riktgivande uppskattningar om sannolikheten för att vissa mikroorganismer är eller inte är känsliga för doxycyklin. Nivån 2 µg/ml användes som brytpunkt för känslighet i de flesta fallen.

Organism	Känslighet MIC50 (µg/ml) / Resistent (R)	Sensitiv (S)
<u>Känsliga stammar</u>		
<u>Grampositiva bakterier</u>		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.4	S
<i>Streptococcus viridans</i>	0.4	S
<u>Gramnegativa bakterier</u>		
<i>Aeromonas</i>	–	S
<i>Brucella</i>	–	S
<i>Francisella tularensis</i>	< 2.0	S
<i>Moraxella catarrhalis</i>	< 2.0	S
<i>Yersinia enterocolitica</i>	< 2.0	S
<u>Anaerober</u>		
<i>Actinomyces</i>	–	S
<i>Prevotella melaninogenica</i>	< 2.0	S
<i>Clostridia</i> , övriga utom <i>difficile</i>	varierande	S
<u>Övriga</u>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1.6	S
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	< 1.0	S
<i>Legionella pneumophila</i>	< 2.0	S
<i>Rickettsia</i>	varierande	S
<u>Relativt känsliga stammar</u>		
<u>Grampositiva bakterier</u>		
§ <i>Staphylococcus aureus</i>	1.6	S / R
§ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.2	S / R
<u>Gramnegativa bakterier</u>		
* <i>Haemophilus influenzae</i>	varierande	S / R
* <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.4	S / R
* <i>Neisseria meningitidis</i>	1.6	S / R
<u>Anaerober</u>		
<i>Bacteroides fragilis</i>	–	S / R
<u>Resistenta stammar</u>		

Grampositiva bakterier

Staphylococcus aureus (MRSA)	–	R
Staphylococcus epidermidis	–	R
Streptococcus faecalis	50.0	R
Enterococcus faecium	–	R

Gramnegativa bakterier

Acinetobacter spp.	–	R
§ Escherichia coli	12.5	R
Enterobacter	25.0	R
Klebsiella	50.0	R
Serratia	50.0	R
Proteus mirabilis	> 100.0	R
Proteus vulgaris	> 20.0	R
Shigella	100.0	R
Pseudomonas aeruginosa	100.0	R

Anaerober

Clostridium difficile	> 100.0	R
-----------------------	---------	---

– : inga exakta uppgifter.

* : Doxycyklin har varit effektivt mot de flesta stammar av *Haemophilus influenzae* och mot *Neisseria gonorrhoea*. På grund av ökad resistens rekommenderas emellertid inte behandling av dessa infektioner med doxycyklin före tester för resistensbestämning.

§ : Hos följande stammar är resistens så vanligt att doxycyklin inte rekommenderas som förstahandsbehandling: *S. aureus*, *Str. faecalis*, vissa stammar av pneumokocker och *E. coli*.

Dessutom anses följande grampositiva och gramnegativa bakteriestammar vara känsliga: klamydior, mykoplasmor, leptospiror, rickettsior, nocardiabakterier, *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Bartonella bacilliformis*, *Campylobacter* och *Brucella* -stammar, samt *Vibrio cholerae* -bakterier. Spiroketer, såsom *Borrelia recurrentis*, *Treponema pallidum* och *T. pertenue* är också känsliga. *Plasmodium falciparum* sporozoa och *Balantidium coli* ciliat, som är resistent mot klorokin, är känsliga för doxycyklin. Allmänt taget är 70–90 % av anaeroba bakterier känsliga för doxycyklin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Doxycyklin upptas snabbt och nästan fullständigt efter oralt intag, och dess biotillgänglighet är cirka 93 %. Även om läkemedlet intas i samband med en måltid, påverkas absorptionen inte nämnvärt. Maximal plasmakoncentration (2–3 µg/ml) uppnås 2–3 timmar efter en dos på 200 mg. Terapeutisk nivå uppnås på cirka 30 minuter.

Distribution

Doxycyklin distribueras på bred basis i vävnader och kroppsvätskor, med ett koncentrationsförhållande mellan vävnad och serum som alltid ligger på > 1, utom i tarmarna och i lymfvävnaden. Koncentrationerna är låga i cerebrospinalvätska.

Doxycyklin binds upp till 82–95 % med proteinerna i plasma.

Metabolism

En liten del av doxycyklinet metaboliseras i levern. Förstapassagemetabolismen i tarmarna och levern är obetydlig.

Exkretion (utsöndring)

Doxycyklin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form i urinet och i kelaterad form i avföringen.

Halveringstiden i plasma är 18–22 timmar.

Alkohol, fenytoin, fenobarbital och karbamazepin, som inducerar leverns metabolism, snabbar på utsöndringen av doxycyklin i urinet.

Doxycyklin kumuleras inte nämnvärt vid nedsatt njurfunktion.

Lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte avsevärt doxycyklinets farmakokinetiska egenskaper (se 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid långvariga djurförsök har doxycyklin konstaterats ha toxiska effekter på matsmältningskanalen, levern och njurarna. Vid teratogenitetsstudier (av råttor) har tetracykliner konstaterats genomtränga moderkakan och orsaka fosterskador, såsom långsammare bentillväxt (se 4.6). I mutagenitetstester har inga förändringar upptäckts. Med doxycyklin har inga långvariga karcinogenitetsstudier med djur utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Cellulosa, mikrokristallin
Povidon
Sackarinnatrium

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

8, 10 och 50 tabletter i en blisterförpackning (Al/PVC).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för användning och hantering.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitalbans Oy, Varastokatu 8, 13500 Tavastehus.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13166

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15.6.1998 / 1.7.2003

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.07.2022