

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:

Doximycin 100 mg tabletti: yksi tabletti sisältää 19 mg laktoosia (monohydraattina) ja 14 mg hydrattua risiiniöljyä.

Doximycin 150 mg tabletti: yksi tabletti sisältää 28,5 mg laktoosia (monohydraattina) ja 20 mg hydrattua risiiniöljyä .

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

Aikuiset sekä 12– alle 18-vuotiaat nuoret:

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

Pediatriset potilaat

Lapset 8-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin

Huolellisen harkinnan jälkeen doksisykliinin käyttö 8– alle 12-vuotiaille lapsille on mahdollista tilanteissa, joissa muita lääkkeitä ei ole saatavilla, muut lääkkeet eivät todennäköisesti tehoa tai ne ovat vasta-aiheisia. Tällaisissa tilanteissa suositusannokset akuuttien infektioiden hoidossa ovat:

Lapsille, jotka painavat 45 kg tai vähemmän: Alkuannoksena 4,4 mg/kg (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen), ja sen jälkeen 2,2 mg/kg (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen). Infektion vakavuudesta riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa koko kuurin ajaksi 4,4 mg:aan/kg asti. Yli 45 kg painaville lapsille on syytä käyttää samaa annostelua kuin aikuisille.

Lapset vastasyntyneistä alle 8-vuotiaisiin

Doksisykliiniä ei pidä käyttää alle 8-vuotiaille lapsille hampaiden värjäytymisriskin vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Mahdollisen maksatoksisen vaikutuksen ja eliminaation hidastumisen vuoksi tetrasykliinejä ei tulisi käyttää aktiivista maksatauti sairastaville potilaille.

Antotapa

Doximycin-tabletit tulee ottaa ruuan ja runsaan nesteen kera. Kalsiumia sisältävien ruokien (esim. maitotuotteiden) yhtäaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.5). 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 (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Asitretiini. Asitretiinin ja tetrasykliinien yhteiskäyttö voi aiheuttaa additiivista kallonsisäisen paineen nousua.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

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.

Tetrasykliinien käyttö hampaiden kehityksen aikana (raskauden jälkimmäinen puolisko, imeväiset ja lapsuusaika kahdeksaan ikävuoteen asti) voi aiheuttaa hampaiden pysyvää värjäytymistä (kelta-harmaa-ruskea). Haittavaikutus on yleisempi pitkäaikaisessa käytössä, mutta sitä on havaittu myös toistuvan lyhytaikaisen käytön yhteydessä. Kiillehypoplasiaa on myös raportoitu. Doksisykliiniä voi käyttää alle 8-vuotiaiden lasten hoitoon vain, jos hyödyt ylittävät riskit ja kyseessä on vaikea tai henkeä uhkaava infektio (esim. Kalliovuorten pilkkukuume) eikä muita hoitovaihtoehtoja ole.

Vaikka riski pysyvään hampaiden värjäytymiseen on harvinainen lapsilla kahdeksasta ikävuodesta alle kaksitoistavuotiaisiin, doksisykliinin käyttöä on huolellisesti harkittava ja doksisykliiniä on käytettävä vain silloin, jos muita lääkkeitä ei ole saatavilla, ne eivät todennäköisesti tehoa tai ovat vasta-aiheisia.

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 antibiootihoidosta.

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

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 tai joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Vakavat ihoreaktiot ja äkilliset yliherkkyysoireet

Doksisykliinihoidon aikana on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita 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.

Myasthenia gravis

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

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

Apuaineet

Doximycin -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Doximycin -tabletit sisältävät risiiniöljyä. Risiiniöljy saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

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

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, karbamatsipiini, 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 isotretioniinihoidon aikana eikä vähään aikaan ennen tai jälkeen isotretioniinihoidon.

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.

Doksisykliinin 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 doksisykliinin 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 koneidenkäyttökykyyn

Doximycin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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 erythematosuksen</i> paheneminen, seerumitauti	Angioneuroottinen edeema, yliherkkyysoireyteen liittyvä hengenhädistys, 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	
Ruuansulatuselimistö	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 ihonalainen kudus		Fototoksiset reaktiot, urtikaria, punoittava tai makulopapulaarinen ihottuma	Stevens–Johnsonin syndrooma, <i>erythema multiforme</i> , epidermaalinen nekrolyysi, <i>erythema fixum</i> , purppura, onykolyysi, ihon hyperpigmentoituminen (etenkin pitkäaikaisessa käytössä)***	Lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS), foto-onykolyysi,
Luusto, lihakset ja sidekudos			Artralgia, myalgia	
Munuaiset ja virtsatiet				Kohonnut veren ureapitoisuus
Synnynnäiset ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt			Porfyria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Perifeerinen edeema	
Tutkimukset			Pitkäaikainen annostelu voi aiheuttaa mikroskooppisen ruskean tai mustan värimuutoksen kilpirauhaskudoksessa	

*) 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 (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Tällä on erityistä merkitystä, mikäli lääkettä annetaan kehittyvälle lapselle tai raskaana olevalle naiselle. Ohimenevää ja pinnallista pysyvien hampaiden värjäytymistä on myös raportoitu doksisykliinihoidon yhteydessä, mutta saatavilla oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.

***) Jos merkkejä hyperpigmentaatiosta ilmenee, doksisykliinihoito on lopetettava.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Doksisykliinin, 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 doksisykliinin imeytymistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, 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
Beetahemolyttiset streptokokkiryhvät A, C ja G	Beetahemolyttinen streptokokkiryhmä 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>	

Herkkyysrajat

Doksisykliinin yleiset MIC-rajat CLSI:n mukaan (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 lisääntyä 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 %. 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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
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

22.2.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doximycin 100 mg tabletter
Doximycin 150 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller doxycyklinhykrat motsvarande 100 mg eller 150 mg doxycyklin.

Hjälpämne med känd effekt:

Doximycin 100 mg tablett: en tablett innehåller 19 mg laktos (som monohydrat) och 14 mg hydrogenerad ricinolja.

Doximycin 150 mg tablett: en tablett innehåller 28,5 mg laktos (som monohydrat) och 20 mg hydrogenerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Gul eller gröngul jämn tablett med fasade kanter och brytskåra. Diametern för 100 mg tabletten är ca 9 mm och diametern för 150 mg tabletten är ca 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för tetracykliner.

Vid behandling med antibiotika ska man ta till hänsyn antibiotikaresistensen samt officiella och lokala riktlinjer för lämplig användning av antimikrobiell medicinsk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar från 12 till under 18 år:

Doximycin 100 mg-tabletten: Startdosen är 2 tabletter (200 mg), efter detta beroende på infektionens svårighetsgrad 1–2 tabletter om dygnet. Vid samtidigt bruk av läkemedel som inducerar doxycyklinets metabolism (t.ex. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon och rifampicin) är dosen 1 tablett 2 gånger om dygnet.

Doximycin 150 mg-tabletten: Startdosen är 1 tablett (150 mg), efter detta antingen 1 tablett om dygnet eller ½ tablett (75 mg) 2 gånger om dygnet; beroende på infektionens svårighetsgrad 2 tabletter om dygnet vid behov. Vid samtidigt bruk av läkemedel som inducerar doxycyklinets metabolism (t.ex. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon och rifampicin) är dosen 1 tablett 2 gånger om dygnet.

Pediatrisk population

Barn från 8 år till under 12 år

Efter noggrant övervägande är användningen av doxycyklin möjlig för barn från 8 år till under 12 år i situationer där andra läkemedel inte är tillgängliga, om andra läkemedel troligtvis inte verkar eller om de är kontraindicerade. I dessa situationer är de rekommenderade doserna för behandlingen av akuta infektioner följande:

Barn som väger 45 kg eller mindre: Startdosen är 4,4 mg/kg (en gång per dygn eller uppdelat i två doser), efter detta 2,2 mg/kg (en gång per dygn eller uppdelat i två doser). Beroende på infektionens svårighetsgrad kan dygnsdosen ökas upp till 4,4 mg/kg för hela kuren. För barn som väger över 45 kg ska samma dos användas som för vuxna.

Nyfödda och barn under 8 år

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

Nedsatt leverfunktion

På grund av eventuell levertoxisk effekt och fördröjning av elimineringen ska tetracykliner inte användas hos patienter med en aktiv leversjukdom.

Administreringssätt

Doximycin-tabletterna ska tas tillsammans med maten och med en riklig mängd vätska. Samtidigt intag av mat som innehåller kalcium (t.ex. mjölkprodukter) ska undvikas (se avsnitt 4.5). För att undvika irritation av matstrupen rekommenderas det att tabletterna inte tas direkt innan man lägger sig.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra tetracykliner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- graviditet och amning (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- acitretin. Samtidigt bruk av acitretin och tetracykliner kan orsaka additiv förhöjning av intrakraniellt tryck.

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Doxycyklin och andra tetracykliner tenderar att ansamlas i tänder och skelett som håller på att utvecklas, och då kan deras struktur och normala tillväxt störas. Detta är av en särskild betydelse ifall läkemedlet ges till ett barn som håller på att utvecklas eller till en gravid kvinna.

Användning av tetracykliner under tandutveckling (graviditetens senare halva, spädbarn och barndom upp till 8 års ålder) kan orsaka permanent missfärgning av tänderna (gul-grå-brun). Biverkningen är mer allmän vid långvarigt bruk, men har också upptäckts i samband med upprepad kortvarig användning. Det har också rapporterats om emaljhypoplasi. Doxycyklin kan endast användas som behandling för barn under 8 år om fördelarna överskrider riskerna och det är fråga om en svår eller livshotande infektion (t.ex. Klippiga bergen-fläckfeber) och andra behandlingsalternativ inte är tillgängliga.

Trots att risken för permanent missfärgning av tänderna är sällsynt hos barn från 8 år till under 12 år, ska användningen av doxycyklin noggrant övervägas och doxycyklin ska endast användas då andra läkemedel inte är tillgängliga, sannolikt inte har någon effekt eller är kontraindicerade.

Under doxycyklinbehandlingen ska man undvika riklig exponering för solljus för att undvika eventuell fototoxisk reaktion (t.ex. solbränna, naglarnas färgförändringar).

Tetracykliner kan förvärra systemisk *lupus erythematosus* enligt vissa undersökningar.

Doxycyklin kan orsaka akuta anfall av porfyri och därför ska användningen av doxycyklin undvikas hos patienter med porfyri.

Användning av antibiotika kan i vissa fall leda till en ökad tillväxt av organismer som inte är känsliga för ifrågakvarande antibiotikum (t.ex. *Candida*).

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* kan förekomma. Patienter med diarré ska övervakas noggrant. Läkemedel som fördröjer peristaltiken ska inte användas.

För vissa patienter med spiroketinfektioner kan en Jarisch–Herxheimerreaktion utvecklas kort efter att man börjat doxycyklinbehandlingen. Patienten ska informeras om att detta är en oftast självbegränsande följd av antibiotikabehandlingen vid spiroketinfektioner.

Vid långvarigt bruk rekommenderas övervakning av bl.a. blod-, njur- och levervärden.

På grund av eventuell levertoxisk effekt och fördröjd eliminering bör tetracykliner inte användas hos patienter med en aktiv leversjukdom. Vid användningen av doxycyklin ska särskild försiktighet iakttas vid behandling av patienter som använder möjligtvis levertoxiska läkemedel eller vars leverfunktion är nedsatt.

Allvarliga hudreaktioner och plötsliga överkänslighetsreaktioner

Det har rapporterats om allvarliga överkänslighets- och hudreaktioner under doxycyklinbehandlingen (se avsnitt 4.8). Om det uppkommer symptom som tyder på en allvarlig reaktion, ska användningen av doxycyklin avbrytas omedelbart och en lämplig behandling ska påbörjas.

Esofagit

I vissa fall har esofagit och sår i matstrupen rapporterats hos patienter som använt orala tetracyclinkapslar och -tabletter (inklusive doxycyklin). I största delen av dessa fall hade patienterna tagit läkemedlet antingen direkt innan de gick och sova eller med en för liten vätskemängd.

Benign förhöjning av intrakraniellt tryck

Det har rapporterats om benign förhöjning av det intrakraniella trycket hos ungdomar och vuxna som behandlades med terapeutiska maximaldoser (se även avsnitt 4.3). I dessa fall normaliserades situationen snabbt efter att användningen av läkemedlet avslutades.

Myasthenia gravis

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med *myasthenia gravis*, eftersom tetracykliner kan orsaka en svag neuromuskulär blockering.

Doxycyklin kan orsaka en felaktig ökning av katekolaminer i urinen vid fluorescensprov. Under doxycyklinbehandlingen kan felaktiga resultat också erhållas vid bestämning av glukos, protein och urobilinogen i urin.

Övriga innehållsämnen

Doximycin -tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Doximycin -tabletter innehåller ricinolja. Ricinolja kan ge magbesvär och diarré.

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

Flera läkemedel innehåller två- eller trevärda katjoner, som bildar kelater med doxycyklin och därmed minskar dess absorption. Dessa inkluderar speciellt antacida som innehåller aluminium eller magnesium samt zink-, kalcium- och järnpreparat. Samma gäller även för mjölkprodukter. Samtidig användning ska helst undvikas eller så ska preparaten och doxycyklindoserna tas med så långt mellanrum som möjligt. T.ex. har orala aluminium- och järnpreparat rapporterats hämma reabsorptionen av läkemedel som utsöndras i gallan och således även påskynda eliminering av intravenöst administrerat doxycyklin.

Även kinapril- och didanosintabletter innehåller två- eller trevärda katjoner som minskar absorptionen av doxycyklin.

Många läkemedel som inducerar leverns mikrosomala enzystem, såsom fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon och rifampicin, påskyndar eliminering av doxycyklin i kliniskt relevant utsträckning (se avsnitt 4.2).

Vid samtidig behandling med tetracyklin och isotretionin har det rapporterats om benign ökning av intrakraniellt tryck (*pseudotumor cerebri*). Doxycyklin ska inte användas under isotretioninbehandling eller kort före eller efter isotretioninbehandling.

Alkohol kan förkorta halveringstiden av doxycyklin.

Probenecid hämmar tubulär utsöndring av doxycyklin.

Omeprazol minskar absorptionen av doxycyklin genom att höja magsäckens pH-värde.

Det finns motstridiga uppfattningar angående möjliga interaktioner mellan tetracykliner och orala antikoagulantia. I två beskrivna fall har doxycyklin rapporterats resultera i en signifikant ökning av de farmakologiska effekterna av orala antikoagulantia. Dosen av läkemedel som hämmar blodkoaguleringen kan behöva minskas hos patienter som behandlas med antikoagulantia (t.ex. warfarin), eftersom tetracykliner minskar protrombinaktiviteten i plasma.

Bakteriostatiska läkemedel, inklusive tetracykliner, kan rubba den baktericida effekten av penicilliner. Samtidigt bruk rekommenderas inte.

Doxycyklin kan påverka effekten av BCG-vaccin. Därför ska samtidigt bruk undvikas under intravesikal BCG-behandling.

Tetracykliner har rapporterats öka koncentrationen och/eller effekterna av digoxin. Kontroll av digoxinkoncentrationen rekommenderas vid samtidigt bruk.

Tetracykliner minskar bindningen av metotrexat till serumalbumin och därför kan doxycyklin öka toxiciteten av metotrexat vid samtidigt bruk.

Det har rapporterats att doxycyklin eventuellt ökar litiumtoxiciteten.

Doxycyklin kan öka koncentrationen av ciklosporin i plasman och därför ska samtidigt bruk övervakas på lämpligt sätt.

Samtidigt bruk av tetracykliner och metoxifluran har rapporterats leda till nedsatt njurfunktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Doxycyklin ska inte användas under graviditeten (se avsnitt 4.3). I djurförsök har doxycyklin visat sig passera moderkakan till fostret. Under senare halvan av graviditeten kan doxycyklin ha toxiska effekter på fostrets utveckling (permanenta skador på tandemalj och tandanlag och bromsning av skelettutvecklingen). Risken för missbildningar under den första halvan av graviditeten har inte undersökts, men enskilda rapporter tyder på att risken för missbildning också gäller denna period. Användning av tetracykliner under graviditeten är även förknippad med en ökad risk för leverskada.

Amning

Doxycyklin utsöndras i människans bröstmjölk och användningen ska undvikas under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Doximycin-preparatet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar förekommer under doxycyklinbehandlingen hos ca 10 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna är olika slags symptom i magtarmkanalen som kan minimeras genom att ta läkemedlet tillsammans med maten.

Frekvenserna för biverkningarna har definierats enligt följande:

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)

Organsystem enligt MedDRA-klassificeringen	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Superinfektioner, såsom svampinfektion i munnen och vagina	Vaginit	
Blodet och lymfsystemet			Hemolytisk anemi, trombocytopeni, eosinofili, lymfadenopati	Neutropeni
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner (inklusive anafylaktisk chock), försämring av systemisk <i>lupus erythematosus</i> , serumsjukdom	Angioneurotiskt ödem, andnöd vid överkänslighetsreaktion, Jarisch–Herxheimer-reaktion (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Övergående benign förhöjning av intrakraniellt tryck (<i>pseudotumor cerebri</i>)*, papillödem, svullen fontanell (hos spädbarn)	

Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat			Perikardit, takykardi	
Blodkärl			Hypotension	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré		Esofagit, sår i matstrupen, faryngit, glossit, stomatit, proktit, dyspepsi	Pankreatit, pseudomembranös kolit, sväljningsstörningar, buksmärtor, missfärgning av tänder**, hypoplasi av tandemaljen**, svart luddig tunga
Lever och gallvägar			Ökning av leverenzymerna, hepatit	Gulsot, nedsatt leverfunktion
Hud och subkutan vävnad		Fototoxiska reaktioner, urtikaria, rödskitande eller makulopapulärt eksem	Stevens-Johnsons syndrom, <i>erythema multiforme</i> , epidermal nekrolys, <i>erythema fixum</i> , purpura, onykolys, hyperpigmentering av huden (särskilt vid långvarig användning)***	Läkemedelsutslag som är förknippat med eosinofili och systemiska symptom (DRESS-syndrom), fotoonykolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi, myalgi	
Njurar och urinvägar				Ökad koncentration av urea i blodet
Medfödda och/eller genetiska störningar			Porfyri	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället			Perifert ödem	
Undersökningar			Långvarig administrering kan orsaka mikroskopisk brun eller svart missfärgning i sköldkörtelvävnaden	

*) Symptom såsom dimsyn, synfältsdefekt, dubbelseende, permanent synförlust.

***) I likhet med andra tetracykliner tenderar doxycyklin att ansamlas i tänder och skelett som håller på att utvecklas, vilket kan rubba deras struktur och normala tillväxt (se avsnitt 4.4 och 4.6). Detta är av särskild betydelse ifall läkemedlet ges till barn som håller på att utvecklas eller till gravida kvinnor. Övergående och ytlig missfärgning av permanenta tänder har också rapporterats i samband med doxycyklinbehandling, men tillgängliga data är otillräckliga för att bedöma frekvensen.

****) Vid tecken på hyperpigmentering ska doxycyklinbehandlingen avslutas.

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

Akut förgiftning orsakad av doxycyklin, liksom andra tetracykliner, är mycket sällsynt.

Symptom vid överdosering är illamående, kräkning och diarré. En ökning av det intrakraniella trycket kan även förekomma.

Särskild behandling krävs oftast inte. Man kan prova tömning av magen och medicinskt kol. Eftersom antacida som innehåller aluminium och magnesium bildar kelater med tetracykliner, kan man också försöka hindra absorptionen av doxycyklin med dem.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Doxycyklin är ett bakteriostatiskt antibiotikum med brett spektrum som tillhör tetracykliner. Doxycyklin fäster sig vid 30S-delen av bakteriens ribosom, vilket hindrar transfer-RNA från att fästa sig vid ribosomen och resulterar i hämning av hela proteinsyntesen. Doxycyklin hämmar proteinsyntes i människans celler endast vid höga koncentrationer.

På grund av dess breda spektrum kan doxycyklin användas för behandling av flera olika slags infektioner. De huvudsakliga indikationerna är dock luftvägsinfektioner i öppenvård hos vuxna och sexuellt överförda klamydiainfektioner.

Känslighet

Patogens känslighet och resistens för doxycyklin:

Känsliga	Resistenta
Betahemolytiska streptokockgrupper A, C och G	Betahemolytisk streptokockgrupp B
Pneumokocker	Enterokocker
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gonokocker
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Meningokocker
<i>Haemophilus influenzae</i>	Gramnegativa enterobakterier
<i>Pasteurella multocida</i>	Pseudomonas
<i>Francisella tularensis</i>	Anaeroba bakterier, inklusive <i>Bacteroides fragilis</i> och <i>Clostridium difficile</i>
<i>Brucella</i>	
<i>Borrelia burgdorferii</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>psittaci</i> och <i>pneumoniae</i>	
<i>Coxiella burnetii</i>	
Rickettsia	
<i>Helicobacter pylori</i>	
<i>Vibrio cholerae</i>	
<i>Yersinia pestis</i>	

Känslighetsgränser

Allmänna MIC-gränser för doxycyklin enligt CLSI (f.d. NCCLS) är:

≤ 4 mg/l	känslig (S)
≥ 16 mg/l	resistent (R)

Resistenssituationen kan variera geografiskt och för olika mikrober, och speciellt vid svåra infektioner behövs lokal information. Å andra sidan kan mikroorganismer, som klassificeras i varierande grad som känsliga eller resistent enligt allmänt accepterade gränsvärden eller allmän information, vara känsliga vid klinisk användning beroende på var infektionen är belägen.

Resistensmekanism

Resistens mot doxycyklin kan utvecklas genom åtminstone tre (ofta plasmidmedierade) mekanismer. Inträdet av doxycyklin till mikrober kan försvåras och dess eliminering kan öka genom aktiva pumpmekanismer. Med hjälp av speciella skyddande proteiner kan mikroberna även hindra doxycyklin från att fästa vid ribosomen. Dessutom kan vissa mikrober bryta ned doxycyklin enzymatiskt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt doserat doxycyklin absorberas väl, och biotillgängligheten är ca 93 %. Med en doxycyklindos på 200 mg når man den maximala koncentrationen i plasman (3 mikrog/ml) på 2 timmar och koncentrationen är över 1 mikrog/ml ännu efter 8–12 timmar.

Distribution

Doxycyklin distribueras i stor uträkning i kroppen, bland annat i subaraknoidala utrymmet, och dess distributionsvolym är cirka 0,75 l/kg. Läkemedlet passerar även lätt moderkakan och utsöndras i människans bröstmjolk. Lite under 90 % av läkemedlet är bundet till plasmaproteiner.

Eliminering

Clearance för doxycyklin är ca 0,53 ml/min/kg och halveringstiden i plasman är ca 16 timmar. Största delen av läkemedlet utsöndras tillsammans med avföringen framför allt som inaktivt konjugat, och ca 40 % utsöndras i aktiv form via njurarna. Farmakokinetiken för doxycyklin förändras inte signifikant hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eller hos äldre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Doxycyklin har inte varit mutagen i prekliniska studier. I teratogenicitetsstudier har fördröjning av bentillväxt rapporterats. Inga karcinogena effekter har observerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ricinolja, hydrogenerad
Polyakrylatdispersion 30 %
Magnesiumstearat
Laktosmonohydrat
Natriumvätekarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur 15–25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 mg tabletten

Plastburk, innehåller kapsel med torkmedel, 10 och 50 tabletter.

150 mg tabletten

Plastburk, innehåller kapsel med torkmedel, 8, 10 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 8029

150 mg: 8710

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 100 mg: 29.12.1997; 150 mg: 9.12.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 17.4.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.2.2021