

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.

Tabletti voidaan puolittaa.

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 trachomatiksen* 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:

Aloitussuos: 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 pilkkukuumessa) 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 difficilen* 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 antibioottilääkityksestä.

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 (hiivasienen ylikasvun yhteydessä) anogeenitaalialueella.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

Doksisykliinin 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-molekyylisiin ribosomeihin. Lääke näyttää estävän aminoasyyli tRNA:n pääsyä sen sitoutumiskohtaan ribosomaalisissa 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>	≤ 1 µg/ml	2 µg/ml	≥ 4 µg/ml
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 infektioita. 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)	Sensitiivinen (S) Resistentti (R)
<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

Gram-negatiiviset bakteerit

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

Anaerobit

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

– : ei tarkkaa tietoa.

* : Doksisykliini on ollut tehokas useimpiin *Haemophilus influenzae* kantoihin ja *Neisseria gonorrhoeae*. 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 herkinä: klamydiat, mykoplasmat, leptospiirat, 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 myöskin 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; kudokset / 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 Kesto aika

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 Käyttö- ja käsittely-(sekä hävittämis)ohjeet

Ei erityisiä käyttö- ja käsittelyohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitalbans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hämeenlinna.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13166

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.1998 / 1.7.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.2018