

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doxycycline Macure 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning av doxycyklinhykrat motsvarar 20 mg doxycyklin.

Varje ampull innehåller 5 ml lösning av doxycyklinhykrat motsvarande 100 mg doxycyklin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml injektionslösning innehåller 10,0 mg acetylcystein.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Doxycycline Macure är en klar gulbrun injektionsvätska, lösning med ett pH på 2,0 till 3,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Doxycycline Macure är avsett för vuxna och barn från 8 års ålder för behandling av följande infektioner om oral behandling visat sig vara ineffektiv eller inte lämplig (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.1):

- Samhällsförvärd pneumoni, inklusive infektioner orsakade av följande atypiska patogener: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci*
- akuta exacerbationer av kronisk bronkit
- uretrit eller endocervikala infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis*
- gastrointestinala infektioner orsakade av *Vibrio cholerae* (kolera)
- borrelia
- leptospiros
- brucellos orsakad av *Brucella spp.*, i kombination med minst ett annat läkemedel (t.ex. streptomycin eller rifampicin)
- Q-feber orsakad av *Coxiella burnettii*
- rickettsios (inklusive fläckfeber, tyfus och enterisk feber)
- pasteurellos
- mjältbrand
- ögoninfektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis* (trakom).

Officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Beakta att den vanliga doseringen och frekvensen av administrering för doxycyklin skiljer sig från andra tetracykliner. Överskridande av den rekommenderade dosen kan leda till en ökad frekvens av biverkningar.

Dosering

Vuxna och barn över 12 år

Den vanliga dosen av doxycyklin till vuxna och barn över 12 år är 200 mg under den första behandlingsdagen. Denna startdos kan administreras som en engångsdos eller som en flera gånger uppdelad dos följt av en underhållsdos på 100 mg per dag.

Vid behandling av intracellulära eller allvarigare infektioner ska 200 mg per dag ges under behandlingsperioden.

Barn från 8 till 12 års ålder

Användning av doxycyklin för behandling av akuta infektioner hos barn från 8 till 12 års ålder ska noga beaktas i specifika situationer då andra läkemedel inte är tillgängliga, troligen inte är effektiva eller kontraindicerade (se avsnitt 4.4).

Startdosen hos barn som väger högst 45 kg: 4,4 mg/kg (i en engångsdos eller två delade doser) med en underhållsdos på 2,2 mg/kg (i en engångsdos eller två delade doser). Vid behandling av allvarliga infektioner (inklusive Rocky mountain-fläckfeber) ska upp till 4,4 mg/kg (delad i två separata doser) ges under hela behandlingen.

Dosen för vuxna ska användas för barn över 45 kg.

Barn under 8 år

På grund av risken för missfärgning av tänder rekommenderas doxycyklin inte till barn under 8 år (se avsnitt 4.4 och 4.8). Användningen av doxycyklin för barn under 8 år kan beaktas endast om de möjliga fördelarna uppväger riskerna vid allvarliga eller livshotande tillstånd (t.ex. mjältbrand, Rocky Mountain-fläckfeber), särskilt när det inte finns några alternativa behandlingar.

Rekommenderad dos är 2,2 mg/kg kroppsvikt administrerat var 12:e timme. Behandling ska inte fortsätta längre än 21 dagar.

Behandlingslängd:

Doxycyklin måste administreras tills minst 24 till 48 timmar efter att symtom på infektion och feber har försvunnit.

För streptokockinfektioner ska behandlingen fortsätta i minst 10 dagar för att förhindra debut av akut reumatisk feber eller glomerulonefrit.

Borreliainfektioner

Kan behandlas med 200 mg per dag i 10–21 dagar (tidigt stadium av sjukdomen) eller upp till 1 månad i händelse av latent manifestation.

Fläckfeber:

Doxycyklin är den rekommenderade behandlingen för vuxna och barn i alla åldrar. Dosen för vuxna är 100 mg var 12:e timme.

Patienter måste behandlas tills minst 3 dagar efter att febern har försvunnit och tills klinisk förbättring är tydlig. Kortast behandlingslängd är 5–7 dagar.

Mjältbrand:

- Profylax efter exponering: 100 mg två gånger dagligen i 60 dagar.
- Kutan mjältbrand: 100 mg två gånger dagligen i 60 dagar.
- Lung-/tarmmjältbrand: inledningsvis som en del av en kombinationsbehandling: 100 mg två gånger dagligen, total behandlingslängd 60 dagar.

Användning för patienter med nedsatt njurfunktion:

Doxycycline Macure är kontraindicerat för patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion förutom vid allvarliga eller livshotande tillstånd där den möjliga nyttan förväntas uppväga riskerna, särskilt då inga alternativa behandlingsmetoder finns tillgängliga (se avsnitt 4.3 och 4.4). I händelse av nedsatt njurfunktion är dosjustering inte nödvändig (se avsnitt 5.2).

Användning för patienter med nedsatt leverfunktion:

Doxycyklin ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Doxycycline Macure är endast avsett för intravenös administrering.

Injektionslängden ska vara minst två minuter för varje 100 mg-dos. Doxycycline Macure kan injiceras direkt i en ven eller i intravenöst dropp innehållande valfritt infusionsset som är kompatibelt med Doxycycline Macure och som anges nedan. Doxycycline Macure kan även blandas i förväg med ett infusionsset.

Tillsätt alltid Doxycycline Macure till infusionsvätskan kort före infusionen. Lösningen ska skyddas mot solljus. Den totala dosen av Doxycycline Macure som ska administreras ska ges inom 24 timmar.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.3.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra tetracykliner.
- Patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion förutom vid allvarliga eller livshotande tillstånd där den möjliga nyttan förväntas uppväga riskerna, särskilt då inga alternativa behandlingsmetoder finns tillgängliga. Formuleringen innehåller lösningsmedlet povidon (PVP) och hos patienter med njurinsufficiens kan PVP-utsöndring minskas i viss utsträckning (se avsnitt 4.4).
- Myasthenia gravis, på grund av innehållet av magnesium i Doxycycline Macure.
- Graviditetens andra och tredje trimester. Risker förknippade med användning av tetracykliner under graviditetens andra och tredje trimester verkar primärt centreras runt effekterna på tand- och skelettutveckling (se avsnitt 4.4 om användning under tandutveckling).
- Ammande kvinnor: Tetracykliner utsöndras i bröstmjolk och är därför kontraindicerade hos ammande kvinnor (se avsnitt 4.4. om användning under tandutveckling).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Användningen av läkemedel innehållande tetracykliner under tandutveckling (sista hälften av graviditeten, spädbarn och barn under 8 år) kan orsaka permanent missfärgning av tänderna (gulgråbrun). Denna biverkning är vanligare vid långvarig användning av dessa läkemedel men har även rapporterats efter upprepad kortvarig användning. Emaljhypoplasi har också rapporterats. Använd doxycyklin hos pediatrika patienter under 8 år endast när de potentiella fördelarna förväntas uppväga riskerna vid allvarliga eller livshotande tillstånd (t.ex. fläckfeber) då inga adekvata alternativa behandlingar finns tillgängliga. Även om risken för permanent missfärgning av tänder hos barn i åldern 8 till 12 år är liten, bör behandlingen av doxycyklin endast beaktas då andra läkemedel inte är tillgängliga, kan vara ineffektiva eller är kontraindicerade.

Användning för patienter med nedsatt njurfunktion

Doxycycline Macure är kontraindicerat för patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion förutom vid allvarliga eller livshotande tillstånd där den möjliga nyttan förväntas uppväga riskerna, särskilt då inga alternativa behandlingsmetoder och oralt doxycyklin finns tillgängliga (se avsnitt 4.3).

Allmän information

Allvarliga hudreaktioner, t.ex. exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis och DRESS-syndrom (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom) har rapporterats hos patienter som får doxycyklin (se avsnitt 4.8). Sätt ut doxycyklin omedelbart och ge lämplig behandling om allvarliga hudreaktioner inträffar.

Fotokänslighet som visar sig som en allvarlig solbränna kan ibland inträffa. Patienter som utsätts för direkt solljus eller ultraviolett ljus ska uppmärksammas på att behandlingen ska sättas ut vid första tecken på erytem.

Tetracykliners anti-anabola effekt kan orsaka en ökning av nivån av ureakväve i blodet. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har dock påvisat att det inte inträffar med doxycyklin.

Användning för patienter med nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska uppgifter finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion. Höga doser av tetracykliner kan vara levertoxiska. Doxycyklin måste användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller som använder potentiellt levertoxiska läkemedel.

Korsreaktivitet och korsresistens med andra tetracyklinderivat inträffar.

Användningen av antibiotika kan leda till för stor tillväxt av icke-känsliga mikroorganismer, inklusive *Candida*. Om en superinfektion misstänks ska administreringen av antibiotika avbrytas och en adekvat behandling ska sättas in. I fall då allvarlig diarré och feber förekommer under behandlingen ska en diagnos av pseudomembranös kolit eller stafylokockenterit beaktas och en adekvat behandling ska sättas in. Substanter som hämmar peristaltik ska inte användas i denna situation.

Benign intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri) har förknippats med användningen av tetracykliner, inklusive doxycyklin (se avsnitt 4.8). Det kan åtföljas av följande symtom: huvudvärk, dimsyn, dubbelseende, synförlust, illamående, kräkning, tinnitus, akut retrobulbär neurit och fotopsi. Papillödem kan detekteras genom funduskopi. Benign intrakraniell hypertoni är vanligtvis övergående när behandlingen har avslutats. Fall av permanent synförlust har dock rapporterats. Omedelbar oftalmologisk bedömning är lämplig om synrubbingar inträffar under behandling. Patienter ska övervakas regelbundet tills de är stabila eftersom intrakraniellt tryck kan kvarstå förhöjt i veckor efter att behandlingen har avbrutits. Samtidig användning av isotretinoin och doxycyklin ska undvikas eftersom isotretinoin också kan orsaka benign intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri).

Tetracykliner kan förvärra systemisk lupus erythematosus (SLE) (se avsnitt 4.8).

Tetracykliner kan påverka blodkoagulation (förlängning av protrombintid). Tetracykliner ska därför administreras med försiktighet hos patienter med koagulationssjukdomar.

Regelbundna laborietester ska köras på organsystem för långvarig behandling. Dessa omfattar, bland annat, undersökningar av hematopoetisk funktion, njurfunktion och leverfunktion. Behandlingen ska sättas ut om värden över normalvärden påvisas.

Långvarig administrering av tetracykliner har rapporterats orsaka brunsvart mikroskopisk missfärgning av sköldkörteln. Ingen onormal sköldkörtelfunktion rapporterades i en enda studie.

På grund av destruktionen av bakterier som syntetiserar vitamin B kan långvarig administrering av tetracykliner leda till brist på vitamin B.

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

Doxycycline Macure innehåller acetylcystein, som har en dosberoende histaminfrigörande effekt. Anafylaxliknande reaktioner har rapporterats med frekvensen "mindre vanliga" hos patienter

behandlade med höga doser acetylcystein. Risken för sådana reaktioner i samband med lägre doser acetylcystein är inte känd, men i förebyggande syfte ska Doxycycline Macure användas med försiktighet till patienter med atopi och astma eller läkemedelsallergier.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom doxycyklin kan förlänga protrombintiden ökar det effekten av antikoagulanter vid samtidig administrering. Dosminskning av antikoagulanten kan bli nödvändig.

Det rekommenderas att undvika samtidig användning av antibiotika med doxycyklin och betalaktam eftersom bakteriostatiska medel kan hämma den baktericidala effekten av antibiotika med betalaktam, t.ex. penicillin.

Enzyminducerare, t.ex. rifampicin, barbiturater, karbamazepin, primidon och fenytoin, och kroniskt alkoholmissbruk kan sakta ned metabolismen av doxycyklin i levern och därmed förkorta halveringstiden. Det kan leda till subterapeutiska koncentrationer av doxycyklin. Ökning av den dagliga dosen av doxycyklin ska övervägas.

Dödlig njurtoxicitet har rapporterats i fall av samtidig användning av tetracykliner och metoxifluran.

Doxycyklin verkar öka den hypoglykemiska effekten av sulfonylureaderivat. Vid samtidig användning med dessa läkemedel ska glukosnivåer i blodet övervakas noga och dosen av sulfonylureaderivat ska nedtitreras vid behov.

När doxycyklin administreras kort före, under eller efter kurer med retinoider (t.ex. acitretin eller isotretinoin) finns det en risk att en förstärkning uppstår mellan läkemedlen vilket leder till reversibel förhöjning av intrakraniellt tryck (intrakraniell hypertoni). Samtidig användning ska därför undvikas.

Tetracyklin interfererar med glukosreaktioner i urin.

Interaktioner i laboratorietester: falsk förhöjning av katekolaminnivåer i urin kan inträffa på grund av interferens med fluorescenstestning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hos ett signifikant antal graviditeter hos människa har användningen av doxycyklin under hela första trimestern ännu inte visat någon ökad risk för kongenitala missbildningar.

Administrering av tetracykliner under den andra och slutliga trimestern resulterar i permanent missfärgning av barnets mjölkttänder och möjlig retardering av bentillväxt. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter men inga teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Doxycycline Macure under graviditetens första trimester. Doxycycline Macure är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Doxycyklin ska inte användas under amning. Tetracykliner utsöndras i bröstmjölk: hos ammade nyfödda/spädbarn som ammas av behandlade mödrar är effekter såsom missfärgning av tänder och retardering av bentillväxt teoretiskt möjliga. Doxycyklin kan därför endast användas av ammande kvinnor under en kort tidsperiod (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Fertilitet

Oral administrering av doxycyklin till Sprague-Dawley-hanråttor och -honråttor hade en negativ effekt på fertilitet och reproduktiv förmåga (se avsnitt 5.3).

Doxycyklins effekt på fertilitet hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Doxycycline Macure har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I händelse av yrsel, dimsyn eller dubbelseende avråds att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens.

Följande biverkningar har observerats hos patienter som får tetracykliner:

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	vaginit, candidainfektion			
Blodet och lymfsystemet			hemolytisk anemi, neutropeni, trombocytopeni, eosinofili	förlängning av protrombintid (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Immunsystemet	överkänslighet (inklusive anafylaktisk chock, anafylaktiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner, angioödem, exacerbation av systemisk lupus erythematosus (se avsnitt 4.4), perikardit, serumsjuka, Henoch-Schönlein purpura, hypotoni, dyspné, takykardi, perifert ödem, urtikaria)		DRESS-syndrom (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom), Jarisch-Herxheimers reaktion (se avsnitt 4.4)	
Endokrina systemet			brunsvart missfärgning av sköldkörteln (med långvarig administrering, se avsnitt 4.4)	
Metabolism och nutrition			förlorad aptit	porfyri
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk		benign intrakraniell hypertoni ^a , utbuktande fontanell ^a , meningeal irritation med papillödem ^a	
Öron och balansorgan			tinnitus	

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Ögon			synrubbningar ^e	
Hjärtat			perikardit	takykardi
Blodkär			överdriven värmevallning	
Magtarmkanalen	illamående/kräkning, pruritis ani, lingua villosa nigra, stomatit, anogenital inflammation	dyspepsi (sura uppstötningar/gastrit)	pseudomembranös kolit (med en överväxt av <i>Clostridium difficile</i> , se avsnitt 4.4), enterokolit (inklusive stafylokockenterit), pankreatit, dysfagi, buksmärta, diarré, glossit	emaljhypoplasi, tandmissfärgning ^b , rubbningar av tandutveckling
Lever och gallvägar			levertoxicitet (med övergående förhöjning av leverenzymerna), hepatit, nedsatt leverfunktion, gulsot, leversvikt	
Hud och subkutan vävnad	fotokänslighetsreaktion, makulopapulära och erytematösa utslag		toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, urtikaria, fotoonykolis, hudhyperpigmentering ^d	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	rubbningar av skelettutveckling		artralgi, myalgi, exacerbation av systemisk lupus erythematosus	
Njurar och urinvägar			förhöjda nivåer av urea i blodet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	hudirritation			

^a Dessa biverkningar kan åtföljas av ett eller flera av följande symtom: huvudvärk, dimsyn, dubbelseende, synförlust, skotom, illamående, kräkning, tinnitus, akut retrobulbär neurit och fotopsi. Uppvisande av kliniska symtom, inklusive huvudvärk eller synrubbningar, tyder troligtvis på en möjlig diagnos av intrakraniell hypertoni. Om en ökning av intrakraniell hypertoni misstänks under behandling med tetracykliner måste administrering av läkemedlet sättas ut, se avsnitt 4.4.

^b För pediatrika patienter, se avsnitt 4.4. Reversibel och ytlig missfärgning av permanenta tänder har rapporterats med användning av doxycyklin. Frekvensen kan dock inte fastställas baserat på tillgängliga data.

^c I samband med spiroketinfektioner behandlade med doxycyklin.

^d Med kronisk användning av doxycyklin.

^e Förknippade med benign intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri), se avsnitt 4.4.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Leverskada med symtom såsom kräkning, febrila anfall, gulsot, hematom, melena, azotemi, förhöjda transaminasvärden och förlängning av protrombintid.

Behandling

Om Doxycycline Macure har administrerats oralt ska patienten dricka vatten och ta laxerande medel, kräkning ska induceras och magsköljning ska sättas in (vid stora mängder, helst inom en timme efter förtäring).

Administrera antacida för att sänka absorptionen. Det har dock troligtvis endast en måttlig effekt om det gäller doxycyklin. Hemodialys har ingen effekt på eliminering av doxycyklin. Behandling ska vara symtomatisk, bland annat genom att bibehålla vätske- och elektrolytbalansen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Doxycyklin hämmar bakterieproteinsyntes genom att binda till den ribosomala underenheten 30 S. Doxycyklin har en bakteriostatisk effekt på flera olika grampositiva och gramnegativa organismer.

Resistensmekanism

Resistens medieras vanligtvis av plasmider eller transposoner. Den viktigaste mekanismen är tetracyklins ökade efflux från bakteriecellen.

Procentandelen av resistent stammar för naturligt känsliga arter kan variera avsevärt lokalt sett.

Vissa stammar av *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* och *Enterococcus faecalis* verkar vara resistent mot tetracykliner. Tetracykliner ska därför inte administreras för streptokockinfektioner såvida inte organismen har visat sig vara känslig. Andra läkemedel indiceras för infektioner i övre luftvägarna orsakade av grupp A beta-hemolytiska streptokocker (samt profylax av akut reumatisk feber).

Korsresistens

Korsresistens inom tetracyklingruppen är extremt vanlig.

Brytpunkter för känslighetstestning

Tolkningskriterierna för MIC-värden (lägsta hämmande koncentration) vid känslighetstestning har etablerats av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för doxycyklin och anges här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Förekomsten av resistens kan variera både geografiskt och över tid för mikroorganismerna i fråga. Lokal information om förvärvad resistens är användbar vid behandling av allvarliga infektioner.

Expertråd kan krävas när den lokala förekomsten av resistens är så hög att användningen av doxycyklin är tveksam för vissa infektioner.

Typiskt känsliga mikroorganismer
Grampositiva aeroba mikroorganismer:
- <i>Bacillus cereus</i>
- <i>Bacillus anthracis</i>
- <i>Staphylococcus aureus</i>
Gramnegativa aeroba mikroorganismer:
- <i>Brucella spp.</i>
- <i>Haemophilus influenzae</i>
- <i>Moraxella catharrhalis</i>
- <i>Vibrio cholerae</i>
- <i>Yersinia pestis</i>
Andra:
- <i>Borrelia burgdorferi</i>
- <i>Bartonella spp.</i>
- <i>Burkholderia pseudomallei</i>
- <i>Chlamydia trachomatis</i>
- <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
- <i>Chlamydophila psittaci</i>
- <i>Coxiella burnettii</i>
- <i>Francisella tularensis</i>
- <i>Leptospira spp.</i>
- <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
- <i>Rickettsia spp.</i>
- <i>Treponema pallidum</i>
- <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Mikroorganismer där förvärvad resistens kan skapa problem
Grampositiva aeroba mikroorganismer:
- <i>Enterococcus spp.</i>
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negative aerobic microorganisms:
- <i>Escherichia coli</i>
- <i>Klebsiella spp.</i>
- <i>Pasteurella multocida</i>
Anaeroba bakterier:
- <i>Propionibacterium acnes</i>
Mikroorganismer som är naturligt resistenta
Gramnegativa aeroba mikroorganismer
- <i>Acinetobacter spp.</i>
- <i>Proteus mirabilis</i>
- <i>Proteus vulgaris</i>
- <i>Pseudomonas spp.</i>
- <i>Serratia spp.</i>

Övrig information

En djurstudie där rhesusapor exponerades för mjältbrand genom inhalation (orsakad av *Bacillus anthracis*) visade att när dessa djur behandlades med doxycyklin en dag efter exponering två gånger dagligen i 30 dagar överlevde 9 av 10 djur experimentet. Hos rhesusapor som behandlades med

doxycyklin plus mjältbrandsvaccin för människa på dag 1 och 15 visade det sig att alla nio djur överlevde experimentet. Otillräckliga kliniska data finns tillgängliga angående doxycyklins effekt för att behandla mjältbrand hos människa. Behandlande läkare ska följa aktuella nationella och/eller internationella överenskommelser om behandlingen av mjältbrand.

Otillräckliga kliniska data finns tillgängliga angående doxycyklins effekt för att behandla pest (orsakad av *Yersinia pestis*) och tularemi (orsakad av *Francisella tularensis*) hos människa. Behandlande läkare ska följa aktuella nationella och/eller internationella överenskommelser om behandlingen av pest och tularemi.

Doxycyklin kan förskrivas som en (oral) malariaprophylax. Behandlande läkare ska följa aktuella nationella och/eller internationella överenskommelser om kemoprofylax mot malaria.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Eftersom Doxycycline Macure administreras intravenöst har det en biotillgänglighet på 100 %.

Distribution

Doxycyklins proteinbindningsnivå är cirka 90 %.

Distributionsvolymen är 0,7 l/kg. Doxycyklin passerar med svårighet blod-hjärnbarriären emn doxycyklin diffunderar med lätthet in i vävnader. Vid meningit ökar koncentrationen i cerebrospinalvätska.

Doxycyklin ansamlas i dentin och skelett (även hos foster). Doxycyklin passerar blod-placentabarriären och utsöndras i bröstmjolk.

Koncentrationen i fosterblod är cirka 0,3 gånger koncentrationen i maternellt blod. Koncentrationen i fostervatten är cirka 0,3 gånger koncentrationen i maternellt blod. Koncentrationen i bröstmjolk är 30–40 % av serumkoncentrationen.

Metabolism

Enzyminducerare förkortar halveringstiden, även om huvudsakliga metaboliska vägar inte ännu har identifierats för doxycyklin.

Eliminering

Plasmaelimineringens halveringstid av doxycyklin är cirka 20 timmar. Mer än 40 % av den absorberade dosen av doxycyklin utsöndras via njurarna genom glomerulär filtration. Dessutom utsöndras doxycyklin via feces där det binds till fekalt material som ett inaktivt komplex.

Koncentrationen i galla är vanligtvis 5–10 gånger högre än i plasma, även om endast en liten procentandel av dosen utsöndras i galla.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska uppgifter finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Utsöndring av doxycyklin via njurarna är cirka 40 %/72 timmar hos personer med normal njurfunktion. Det kan minskas till 1–5 %/72 timmar hos personer med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min). Studier har inte påvisat någon signifikant skillnad mellan personer med normal njurfunktion jämfört med svårt nedsatt njurfunktion när det gäller plasmahalveringstid av doxycyklin eftersom den minskade njurelimineringen förskjuts av en ökning av intestinal eliminering.

Hemodialys har ingen effekt på doxycyklins halveringstid.

Barn och ungdomar (2 till 18 års ålder)

Analys av populationsfarmakokinetisk modell (Pop PK-modell) hos 44 barn (2–18 års ålder) efter standardmässig intravenös (IV) och oral administrering med begränsade data för koncentration-tid för doxycyklin påvisade att allometrisk skalningsclearance (CL) för barn från ≥ 2 till ≤ 8 år (median [intervall] 3,58 [2,27–10,82] l/timme/70 kg, N = 11) inte varierade signifikant från den för barn från > 8 till 18 år (median [intervall] 3,27 [1,11–8,12] l/timme/70 kg, N = 33). För barn som väger ≤ 45 kg skiljde sig inte kroppsviktsnormaliserad CL för doxycyklin mellan barn i åldern ≥ 2 till ≤ 8 år (median [intervall] 0,071 [0,041–0,202] l/kg/timme, N = 10) och barn i åldern > 8 till 18 år (median [intervall] 0,081 [0,035–0,126] l/kg/timme, N = 8). Baserat på mycket begränsade data för barn från ≥ 2 till ≤ 8 år och för barn som väger > 45 kg observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i kroppsviktsnormaliserad CL för doxycyklin mellan barn i åldern ≥ 2 till ≤ 8 år (0,050 l/kg/timme, N = 1) och barn i åldern > 8 till 18 år (0,044 [0,014–0,121] l/kg/timme, N = 25). Ingen kliniskt signifikant skillnad i CL observerades mellan oral och IV-administrering i den lilla kohorten av barn som endast fick oral formulering (N = 19) eller IV-formulering (N = 21).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar från djurstudier som inbegrep administrering av flera doser omfattar hyperpigmentering av sköldkörteln och degenerering av njurtubuli. Dessa effekter observerades vid exponeringsvärden runt den terapeutiska exponeringsnivån för människa. Den kliniska relevansen av detta fynd är fortfarande okänd.

Doxycyklin uppvisar ingen mutagen aktivitet och det finns inget övertygande bevis på klastogen aktivitet. I en karcinogenicitetsstudie på råttor observerades benigna tumörer i bröstkörteln (fibroadenom), uterus (polyp) och sköldkörteln (C-cellsadenom) i honor.

I råttor orsakade en dos på 50 mg/kg/dag (1,8 gånger den maximala kliniskt relevanta dosen) av doxycyklin en minskning av den linjära hastigheten för spermier men hade ingen effekt på fertilitet för hanar och honor eller spermimorfologi. Vid doser högre än 50 mg/kg/dag i råttor ($> 1,8$ gånger den maximala kliniskt relevanta dosen) påverkades fertilitet och reproduktionsförmåga negativt. En studie av perinatal/postnatal toxicitet i råttor visade inga signifikanta effekter vid terapeutiskt relevanta doser. Doxycyklin är känt för att passera genom blod-placentabariären och studier visar att tetracykliner kan ha toxiska effekter (missfärgning av tänder och retardering av fostertillväxt) för ett foster i utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumkloridhexahydrat
2-aminoetanol
Povidon
Acetylcystein
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Doxycycline Macure är fysikaliskt inkompatibelt med Ringers laktatlösning.
Inget annat läkemedel ska tillsättas en infusionsvätska som innehåller Doxycycline Macure.
Doxycycline Macure ska inte blandas i injektionssprutan med något annat läkemedel.

6.3 Hållbarhet

24 månader

Hållbarhet för utspädd lösning

Doxycycline Macure kan spädas med 0,9 % (9 mg/ml) NaCl-lösning, 5 % (50 mg/ml) glukoslösning, 10 % (100 mg/ml) glukoslösning eller 20 % (200 mg/ml) glukoslösning till en slutlig koncentration på 0,1 mg/ml eller 1 mg/ml.

Fysikalisk och kemisk stabilitet av lösningar på 0,1 mg/ml och 1 mg/ml har påvisats i 24 timmar vid 25 °C eller i 24 timmar vid 5 °C (i kylskåp).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

Läkemedlet ska skyddas mot direkt solljus eller intensiv värme. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Doxycycline Macure är en klar och gulbrun lösning som kan mörkna under förvaring. Det påverkar dock inte läkemedlets aktivitet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml ampuller av bärnstensfärgat glas med markering för ampullöppning och märkt med en enda vit ring. En förpackning innehåller 5 eller 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Healthcare Limited
62 Archlight Building
Triq L-Gharbiel, Is-Swieqi, SWQ 3251
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66245

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-09-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-14