

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doxyferm 100 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller doxycyklinmonohydrat motsvarande 100 mg doxycyklin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Grågul, rund, bikonvex med skåra Ø 9mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydofila psittaci* (ornitos) eller *Chlamydofila pneumoniae* (TWAR). Akut exacerbation av kronisk bronkit. Urogenitala infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis*. Borreliainfektioner: Erytema migrans vid penicillinallergi eller tecken på dissemination såsom neuroborrelios. Vid akut sinusit bör Doxyferm förbehållas patienter som är överkänsliga mot penicilliner eller sviktat vid behandling med dessa.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn från 12 år

Den vanliga dosen av doxycyklin för behandling av akuta infektioner är 200 mg den första dagen (en dos eller i två uppdelade doser) följt av en underhållsdos på 100 mg/dag. Vid hantering av allvarligare infektioner ska 200 mg ges dagligen under hela behandlingen.

Barn i åldern 8 år till 12 år (se avsnitt 4.4)

Användningen av doxycyklin för behandling av akuta infektioner hos barn i åldern 8 år till 12 år bör noggrant motiveras och endast användas när andra läkemedel inte är tillgängliga, sannolikt inte är effektiva eller är kontraindicerade.

Under sådana omständigheter är rekommenderade doser för behandling av akuta infektioner:

För barn som väger över 45 kg: samma dosering som för vuxna.

För barn som väger 45 kg eller mindre: dosering är inte möjlig med denna styrka och beredningsform. Det finns andra beredningsformer för doxycyklinprodukter som kan användas istället.

Barn under 8 år

På grund av risken för missfärgning av tänder ska doxycyklin endast användas till barn under 8 år när de potentiella fördelarna förväntas överväga riskerna vid svåra eller livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Neuroborrelios för vuxna och barn över 12 år

2 tabletter 1-2 gånger dagligen i 10-14 dagar. Den kortare tiden, 10 dagar, kan användas vid dosering i det högre intervallet. I dessa fall rekommenderas dosreduktion (300 mg dagligen) vid vikt under 50 kg.

Doxyferm ska sväljas med vätska eller lösas i vatten varvid noggrannhet bör iakttas så att samtliga korn sväljs. Tabletterna bör inte intas i liggande ställning.

För att minska risken för gastrointestinala biverkningar ska tabletterna tas under måltid. Samtidigt intag av mjölk bör undvikas.

Doxyferm kan ges i normaldos även vid nedsatt njurfunktion.

Vid parenteral nutrition föreligger, vid samtidig tillförsel av Doxyferm, minimal risk för inverkan på kvävebalansen.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrik population

Barn under 8 år ska endast behandlas med doxycyklin på sträng indikation, enligt nedan, pga. inlagring i det växande skelettet samt risk för emaljhypoplasi.

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 läkemedlet men har observerats efter upprepad kortvarig användning. Emaljhypoplasi har också rapporterats. Använd doxycyklin hos barn som är under 8 år endast när de potentiella fördelarna förväntas överväga riskerna vid svåra eller livshotande tillstånd (t ex Rocky Mountain-fläckfeber), endast när det inte finns några adekvata alternativa terapier.

Även om risken för permanent missfärgning av tänder hos barn i åldern 8 till 12 år är liten, bör användningen av doxycyklin vara noggrant motiverad och endast användas när andra läkemedel inte är tillgängliga, sannolikt inte är effektiva eller är kontraindicerade.

En möjlig risk för minskad absorption och sänkt plasmakoncentration av doxycyklin bör beaktas hos patienter som saknar produktion av saltsyra, eller som behandlas med läkemedel som hämmar saltsyrasekretionen i ventrikeln (se 4.5).

Fotodynamiska reaktioner kan förekomma. Patienten bör därför undvika direkt solexponering och även artificiell UV-strålning (t ex sollampa, solarium) under behandlingstiden. Denna risk kan teoretiskt kvarstå minst 5 dygn efter avslutad behandling, pga. relativt lång halveringstid och hög fettlöslighet.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* förekommer. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med myastenia gravis vilka kan utsättas för risken att tillståndet försämras.

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

Doxyferm bör administreras med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller till patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel. Det har rapporterats om hepatotoxicitet orsakad

av både oral och parenteral administrering av tetracykliner, inklusive doxycyklin.

Vid händelse av svår akut överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) måste behandlingen med Doxyferm avbrytas omedelbart och vanliga akutåtgärder vidtas (t.ex. administrering av antihistaminer, kortikosteroider, sympatomimetika och vid behov konstgjord andning).

Fasta doseringsformer av tetracykliner kan ge esofageal irritation och ulceration. För att undvika esofageal irritation och ulceration måste tillräckligt med vätska (vatten) intas tillsammans med detta läkemedel (se avsnitt 4.2). Doxyferm ska sväljas sittandes upprätt eller stående.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Doxyferm bör undvikas:

Peroralt tvåvärt järn hämmar absorptionen av doxycyklin.

Antacida innehållande di- eller trivalenta katjoner bildar chelatkomplex med tetracykliner och försämrar deras absorption. Natriumbikarbonat har rapporterats hämma absorptionen av tetracykliner till följd av pH-förändring.

Didanosin tabletter innehåller trivalenta katjoner som bildar chelatkomplex med tetracykliner och absorptionen av tetracykliner kan därmed försämrats. Experimentella studier saknas dock. *Kinapril* tabletter innehåller magnesium som likt antacida innehållande di- eller trivalenta katjoner bildar chelatkomplex med tetracykliner och absorptionen av tetracykliner försämrats därmed.

Samtidig behandling med *atovakvon* medför kraftigt sänkt plasmakoncentration av atovakvon.

När doxycyklin administreras kort före, under eller efter kurer med isotretinoin finns det en risk att en förstärkning uppstår mellan läkemedlen vilket leder till reversibel intrakraniell hypertension. Samtidig användning ska därför undvikas. En wash-out-period på 7 dagar rekommenderas innan isotretinoin behandling inleds.

Följande kombinationer med Doxyferm kan kräva dosanpassning:

Läkemedel som hämmar saltsyrasekretionen i ventrikeln, t ex protonpumpshämmare, kan hämma absorptionen av doxycyklin från Doxyferm. En studie där friska försökspersoner behandlades med omeprazol 40 mg dagligen i en vecka och sedan intog en singeldos doxycyklinmonohydrat resulterade i en reduktion av doxycyklins AUC med 44% och Cmax med 56%. Den kliniska relevansen av studien är dock inte klarlagd.

Peroralt *kalций* hämmar absorptionen av tetracykliner och dessa medel bör därför ges med minst tre timmars mellanrum.

Långtidsbehandling med *fenobarbital*, *fenytoin* och *karbamazepin* förkortar doxycyklins halveringstid i plasma, vilket kan medföra att terapeutisk koncentration av doxycyklin inte upprätthålls under 24 timmar. Doxyferm bör därför ges två gånger dagligen i dessa fall.

I en studie på 10 patienter med brucellos reducerade *rifampicin* plasmakoncentrationen av doxycyklin (sannolikt p g a inducerad metabolism). Två patienter svarade ej på behandlingen.

Antikoagulantia: Då tetracykliner vid långtidsterapi visat sig minska aktiviteten av protrombin i plasma kan dosen av antikoagulantia behöva reduceras.

Alkohol förkortar halveringstiden för doxycyklin.

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

Studier på djur har inte visat någon teratogen verkan. På människa har användning av tetracykliner under ett begränsat antal graviditeter i nuläget inte visat någon specifik missbildning. Tetracykliner kan

under den tid då barnets tänder mineraliseras (sista hälften av graviditeten, neonatalperioden och upp till ca 8 års ålder) framkalla emaljhypoplasi och missfärgning av tänderna. Tetracykliner inlagras också i det växande skelettet. Under den sista hälften av graviditeten ska doxycyklin ges endast efter särskilt övervägande.

Amning

Doxycyklin passerar över i modersmjölk. Doxycyklin får endast användas av ammande mödrar under en kort tid. Långtidsanvändning av doxycyklin kan resultera i betydande absorption av det ammande spädbarnet och rekommenderas därför inte på grund av den teoretiska risken för missfärgning av tänderna och minskad bentillväxt hos det ammande barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har rapporterats.

4.8 Biverkningar

Upp till 10% av patienterna som behandlats med Doxyferm tabletter kan få biverkningar. Dessa är oftast av gastrointestinal natur och kan minimeras om preparatet tas tillsammans med föda. Följande rubriker används för att klassificera biverkningarna efter frekvens: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock	Jarisch- Herxheimers reaktion
Central och perifera nervsystemet			Ökat intrakraniellt tryck	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré		Pseudomembranös kolit.	Svart hårig tunga, missfärgning av tänder* Esofagit och esofagus ulcus
Lever och gallvägar				Hepatotoxicitet
Hud och subkutan Vävnad		Hudutslag, urtikaria, fotosensibilitet	Onykolys, erythema multiforme, mukokutant syndrom	Foto-onykolys, Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

* Reversibel och ytlig missfärgning av permanenta tänder har rapporterats efter användning av doxycyklin men frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Vid behandling med tetracykliner under den tid tänderna mineraliseras kan emaljhypoplasi och missfärgning av tänderna uppkomma. Barn under 8 år ska därför ej behandlas med tetracykliner, ej heller kvinnor under sista hälften av graviditeten.

Svampöverväxt till följd av störning av den normala mikrofloran förekommer liksom för övriga bredspektrumantibiotika. Detta kan ge t ex glossit och vaginit.

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:

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala.

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Relativt låg akut toxicitet. Vid nedsatt njurfunktion har dock tillförsel av höga terapeutiska doser givit lever- och njurpåverkan (ett flertal dödsfall kända). Leverskada främst vid parenteral administrering, gravida speciellt känsliga.

Symtom

Illamående, kräkningar, diarré. Ökat intrakraniellt tryck beskrivet. Vid nedsatt njurfunktion kan försämring inträda. Leverpåverkan. Risk för emaljhypoplasi hos barn.

Behandling

Om befogat ventrikeltömning, kol, antacida. Symtomatisk behandling. Dialys kan övervägas vid massiv exponering och samtidig njursvikt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tetracykliner, ATC-kod J01AA02.

Doxyferm (doxycyklin) är ett tetracyklinderivat som verkar genom inhibering av den ribosomala proteinsyntesen och som har effekt på både extra- och intracellulära patogener. Effekten är huvudsakligen bakteriostatisk.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	Betahemolytiska streptokocker grupp A, C och G Pneumokocker <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Francisella tularensis</i> och <i>Brucella</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> och <i>pneumoniae</i> <i>Rickettsia</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
Intermediära	
Resistenta	Betahemolytiska streptokocker grupp B, enterokocker Gonokocker, meningokocker Gramnegativa tarmbakterier Pseudomonas Anaeroba bakterier inklusive <i>Bacteroides fragilis</i> och <i>Clostridium difficile</i>

Resistens förekommer (1–10%) hos pneumokocker, *Haemophilus influenzae* samt *Staphylococcus aureus* och är vanligt (>10%) hos betahemolytiska streptokocker grupp A.

Korsresistens föreligger mellan samtliga tetracyklinderivat. Resistensen är ofta plasmidmedierad.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Doxycyklin absorberas snabbt och nära nog fullständigt (ca 93%). Absorptionen påverkas endast obetydligt av födoämnen. Absorptionen kan minska med upp till 20–30 % vid samtidigt intag av ett glas mjölk (se avsnitt 4.2). Biotillgängligheten är ca 93%. Terapeutisk serumkoncentration (ca 1 µg/ml) uppnås inom 30 minuter och maximal serumkoncentration (ca 3 µg/ml) inom 2–3 timmar. Genom hög lipidlöslighet underlättas vävnadsdistributionen och terapeutiska vävnadskoncentrationer uppnås därigenom i flertalet organ. Den biologiska halveringstiden är 18–22 timmar. Bindningen till serumproteiner uppgår till 80–90%.

Doxycyklin metaboliseras i mycket liten utsträckning. Inom 72 timmar utsöndras ca 40% av tillfört doxycyklin i aktiv form med urinen och ca 5% med faeces. Resterande mängd utsöndras i inaktiv form, chelatbundet, med faeces.

Patientfaktorer: Vid nedsatt njurfunktion ökar utsöndringen i faeces av chelatbundet doxycyklin. Doxyferm kan därför ges i normaldos även till patienter med nedsatt njurfunktion. Plasmanivåerna påverkas ej signifikant av hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, talk, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister: 10, 15 respektive 30 tabletter

Blister (endos): 20 x 1 tablett, 100 x 1 tablett

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Drugs AB
Box 300 35
200 61 Limhamn

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11787

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1993-03-19 / 2008-03-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÈN

2026-04-10