

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Doxyferm 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller doxycyklinhykrat motsvarande 20 mg doxycyklin.

pH 5,6 (5,1-6,1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, gulaktig vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* (ornitos) eller *Chlamydia 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 (vid ett eller två infusionstillfällen) 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 8-12 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 45 kg eller mindre: *inledande dos (första dagen)*: 4,4 mg/kg (vid ett eller två infusionstillfällen), därefter *underhållsdos*: 2,2 mg / kg (vid ett eller två infusionstillfällen). Vid hantering av allvarigare infektioner ska upp till 4,4 mg/kg ges under hela behandlingen.

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

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).

Dosering av färdigblandat koncentrat till infusionsvätska med koncentrationen 1 mg/ml:

Kroppsvikt	Initialdos	Underhållsdos
<45 kg	4,4 ml/kg	2,2–4,4 ml/kg
>45 kg	200 ml	100–200 ml

Rekommenderad infusionstid: 100 mg Doxyferm i 100 ml alternativt 100–200 mg i 200 ml ges under ½–2 timmar, eller 100–200 mg i 500–1000 ml under 2–4 timmar.

Infusionstiden kan varieras från ½ timme till 6 timmar. *Infusionstiden får dock inte understiga ½ timme.*

Koncentratet till infusionsvätskor och färdig lösning är ljuskänsliga. Se 6.3 Hållbarhet och 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar.

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.

Doxycyklin är kontraindicerat under graviditet. Det verkar som om riskerna i samband med användning av tetracykliner under graviditeten främst beror på effekterna på tänder och skelettutveckling (se avsnitt 4.4 för användning under tandutveckling).

Tetracykliner passerar över i modersmjölk och är därför kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.4 för användning under tandutveckling)

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatriisk population

Barn under 8 år ska endast behandlas med doxycyklin på sträng indikation, enligt nedan, på grund av 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.

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, på grund av 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 doxycyklin behandling inletts. Patienter ska informeras om att detta är en oftast självbegränsande följd av antibiotikabehandling av spiroketinfektioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Doxyferm bör undvikas:

Peroralt tvåvärt järn hämmar absorptionen av doxycyklin genom att järn binder till doxycyklin i samband med dess enterohepatiska cirkulation.

Antacida innehållande di- eller trivalenta katjoner bildar chelatkomplex med tetracykliner och försämrar deras absorption. Aluminiumhydroxid minskar biotillgängligheten också av intravenöst doxycyklin, sannolikt genom att bryta dess enterohepatiska kretslopp.

Didanosin tabletter innehåller trivalenta katjoner som bildar chelatkomplex med tetracykliner och absorptionen av tetracykliner kan därmed försämrars. Experimentella studier saknas dock.

Kinapril tabletter innehåller magnesium som likt antacida innehållande di- eller trivalenta katjoner bildar chelatkomplex med tetracykliner och absorptionen av tetracykliner försämrars därmed.

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

Följande kombinationer med Doxyferm kan kräva dosanpassning:

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

Långtidsbehandling med *fenobarbital*, *fenytoin* och *karbamazepin* förkortar doxycyklin halveringstid i plasma, vilket kan medföra att terapeutisk koncentration av doxycylin 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 doxycylin (sannolikt på grund av 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 doxycylin.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Doxycylin är kontraindicerat under graviditet. Tetracykliner kan under den tid då barnets tänder mineraliseras (under 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 (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Doxycylin passerar över i modersmjölk, och är därför kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.4).

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

Underlaget till frekvensindelning av biverkningar vid intravenös tillförsel är otillräckligt. Frekvensindelningen baseras på oralt tillfört läkemedel.

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	
Centrala och perifera nervsystemet			Ökat intrakraniellt tryck	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré		Pseudomembranös kolit	missfärgning av tänder*
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, urtikaria, fotosensibilitet	Onykolys, erythema multiforme, mukokutant syndrom, foto-onykolys, Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock	Jarisch-Herxheimers reaktion

* 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

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>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

Efter en intravenös engångsdos om 200 mg uppnås inom 30 minuter maximal serumkoncentration (ca 10 µg/ml). 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

Etanolamin, magnesiumkloridhexahydrat, povidon, acetylcystein, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Doxyferm koncentrat till infusionsvätska får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6

Generellt gäller att andra farmaka inte ska tillsättas infusionslösningen.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Efter spädning bör infusionslösningen förbrukas inom 6 timmar. Lösningen ska skyddas mot direkt solljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ljuskänsligt. Förvara glasampullerna i ytterkartongen.
Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller 5 x 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Doxyferm koncentrat till infusionsvätska är blandbart med följande infusionslösningar:
Glukos 50 mg/ml, Glukos 100 mg/ml, Natriumklorid 9 mg/ml, Ringer-Acetat, Vamin-Glukos 9 g N/l.

Observera att endast *klara* lösningar ska användas.

100 mg (ampull 5 ml) blandas med 100 ml lämplig infusionslösning. Denna spädning ger en koncentration av 1 mg/ml. Lösningar med lägre koncentration än 0,1 mg/ml eller högre koncentration än 1 mg/ml ska inte användas.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Drugs AB
Box 300 35
200 61 Limhamn

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11786

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1993-03-19 / 2008-03-19

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-11-11