

1. LEGEMIDLETS NAVN

Doksycyklin Hexal 100 mg tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Doksycyklinmonohydrat tilsvarende doksycyklin 100 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Ricinusolje

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Infeksjoner forårsaket av tetracyklinfølsomme aerobe og anaerobe Gram-positive og Gram-negative bakterier, chlamydier, mycoplasmer, spiroketer, ricettsier og actinomyceter.

Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer for passende bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn over 12 år:

Den vanlige dosen av doksycyklin til behandling av akutte infeksjoner er 200 mg første døgn (som en enkeltdose eller fordelt på flere doser), etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 100 mg pr. døgn. Ved mer alvorlige infeksjoner kan 200 mg gis pr. døgn i hele behandlingsperioden.

Barn fra 8 år til under 12 år (se pkt. 4.4):

Bruk av doksycyklin til behandling av akutte infeksjoner hos barn i alderen 8 år til under 12 år skal være nøye begrunnet og kun forekomme når andre legemidler ikke er tilgjengelige, sannsynligvis ikke vil ha effekt eller er kontraindisert. I slike tilfeller er dosene for behandling av akutte infeksjoner:

Barn ≤ 45 kg: Startdose: 4,4 mg/kg (i en enkeltdose eller fordelt på to doser) med vedlikeholdsdose: 2,2 mg/kg (i en enkeltdose eller fordelt på to doser). For behandling av mer alvorlige infeksjoner kan det gis opptil 4,4 mg/kg gjennom hele behandlingsforløpet.

Barn > 45 kg: Bruk samme dose som til voksne.

Barn under 8 år:

Doksycyklin bør ikke brukes til barn under 8 år på grunn av risikoen for misfarging av tenner (se pkt. 4.4 og 4.8)

Spesielle infeksjoner:

Chlamydia uretritt: 100 mg 2 ganger daglig i 7 dager eller 200 mg 1 gang daglig i 7 dager.

Chlamydia salpingitt: 100 mg 2 ganger daglig i 10 dager.

Ureaplasma urealyticum (T-mycoplasma) infeksjoner: 100 mg 2 ganger daglig (også partner).

Ved langvarig behandling og leverinsuffisiens bør serumkonsentrasjonen følges og dosen justeres. Ved nedsatt nyrefunksjon kan doksykyklin gis i vanlig dosering.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør tas til et lett måltid og rikelig med drikke eller slemmes ut i litt vann. Påse da at alt innholdet svelges. Skal ikke tas samtidig med melk, jernpreparater eller syrenøytraliserende midler. Doseringen avhenger av infeksjonens art. Overskrides anbefalt dosering, kan det medføre øket frekvens av bivirkninger. Enhver behandling bør fortsettes i 1-2 døgn etter symptom-, feberfrihet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, tetrasykliner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet: Doksykyklin er kontraindisert ved graviditet. Risikoene forbundet med bruken av tetrasykliner under graviditet virker i hovedsak å være knyttet til påvirkning av tenner og skjelettutvikling. (Se pkt. 4.4 vedrørende bruk under tannutvikling).

Ammende mødre: Tetrasykliner utskilles i morsmelk og er derfor kontraindisert ved amming. (Se pkt. 4.4 vedrørende bruk under tannutvikling).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Doksykyklin bør administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller til pasienter som får potensielt levertoksiske legemidler. Unormal leverfunksjon er rapportert i sjeldne tilfeller, og disse oppsto både ved oral og parenteral administrering av tetracykliner, inkludert doksykyklin.

Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Utskillelse av doksykyklin via nyrene er ca. 40 %/72 timer hos personer med normal nyrefunksjon. Denne utskillingsprosenten kan bli så lav som 1-5 %/72 timer hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <10 ml/minutt). I studier ble det vist at det ikke var signifikant forskjell i halveringstid for doksykyklin i serum hos personer med normal nyrefunksjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hemodialyse endrer ikke halveringstiden av doksykyklin i serum. Den anti-anabolske effekten til tetracykliner kan gi en økning i blodurea. Studier utført så langt indikerer at denne anti-anabolske effekten ikke oppstår ved bruk av doksykyklin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ved langtidsbehandling bør det gjøres regelmessige laboratorieundersøkelser av blod, nyre- og leverfunksjon.

Fotosensitivitet

Fotosensitivitet i form av kraftig solbrenthet er observert hos enkelte personer som bruker tetracykliner, inkludert doksykyklin. Pasienter som sannsynligvis vil bli eksponert for direkte sollys eller ultrafiolett lys bør informeres om at en slik reaksjon kan oppstå ved bruk av tetracykliner og at behandlingen bør avbrytes ved første tegn på erytem i huden. Det bør utvises forsiktighet med soling under og opptil 2 uker etter avsluttet behandling

Mikrobiologisk overvekst

Bruk av antibiotika kan av og til forårsake overvekst av ikke-følsomme organismer, inkludert Candida. I tilfeller med resistente organismer skal antibiotikumet seponeres og egnet behandling igangsettes.

Pseudomembranøs kolitt er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert doksycyklin, og alvorlighetsgraden varierer fra lett til livstruende. Det er viktig at denne diagnosen vurderes hos pasienter som får diaré etter administrasjon av antibakterielle midler.

Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert doksycyklin, og alvorlighetsgraden varierer fra lett diaré til fatal kolitt. Behandling med antibakterielle midler endrer den normale floraen i tarmen og fører til overvekst av *C. difficile*. *C. difficile* produserer toksin A og B som bidrar til utvikling av CDAD. Hypertoksinproduserende stammer av *C. difficile* forårsaker økt morbiditet og mortalitet, da disse infeksjonene kan være rekraktære mot antimikrobiell behandling, og kolektomi kan være nødvendig. CDAD må vurderes hos alle pasienter som får diaré etter bruk av antibiotika. Det er rapportert at CDAD kan oppstå i over 2 måneder etter administrasjon av antibakterielle midler, og en nøyaktig medisinsk historie er derfor nødvendig.

Øsofagitt

Tilfeller av øsofageale skader (øsofagitt og sårdannelser), noen ganger alvorlige, er rapportert. Pasientene skal instrueres til å ta doksycyklin sammen med rikelig med vann (minst 100 ml), være i oppreist stilling og ta medisinen i god tid før de går til sengs. Det bør vurderes seponering av doksycyklin og undersøkelse av øsofageal lidelse hvis symptomer som f.eks. dyspepsi eller retrosternal smerte oppstår. Det er påkrevet med forsiktighet hos pasienter med kjente øsofageale reflukslidelser.

Benign intrakraniell hypertensjon

Spente fontaneller hos spedbarn og benign intrakraniell hypertensjon hos ungdom og voksne er rapportert hos personer som har fått fulle terapeutiske doser. Disse tilstandene forsvant raskt ved seponering av legemidlet.

Porfyri

Det er i sjeldne tilfeller rapportert porfyri hos pasienter som har fått tetracykliner.

Jarisch-Herxheimer reaksjon

Enkelte pasienter med spiroketinfeksjon kan få en Jarisch-Herxheimer reaksjon kort tid etter oppstart av doksycyklinbehandlingen. Pasientene bør informeres om at dette vanligvis er en selvbegrensende konsekvens av antibiotikabehandling mot spiroketeinfeksjoner.

Venerisk sykdom

Ved behandling av kjønnssykdommer, der det også mistenkes samtidig syfilis, skal egnede diagnostiske prosedyrer benyttes, inkludert mørkefeltmikroskopi. I alle slike tilfeller bør det tas serologiske tester månedlig i minst 4 måneder.

Beta-hemolytiske streptokokkinfeksjoner

Infeksjoner forårsaket av beta-hemolytiske streptokokker i gruppe A skal behandles i minst 10 dager.

Myasthenia gravis

På grunn av risiko for svak nevromuskulær blokkade, bør forsiktighet utvises ved administrering av tetracykliner hos pasienter med myasthenia gravis.

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Tetracykliner kan gi forverring av SLE.

Metoksyfluran

Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrering av tetracykliner og metoksyfluran. Se pkt. 4.5.

Interferens med laboratorietester

Falske forhøyede nivåer av katekolaminer i urin kan oppstå på grunn av interferens med fluorescenstesten.

Pediatrisk populasjon

Som andre tetrasykliner, danner doksykyklin et stabilt kalsiumkompleks i alt beindannende vev. Hos premature som fikk perorale doser med tetrasykliner på 25 mg/kg hver 6. time, ble det sett en reduksjon i veksthastigheten i leggbeinet. Det ble vist at denne reaksjonen er reversibel ved seponering av legemidlet.

Bruk av legemidler i tetrasyklin-klassen i perioder med tannutvikling (siste halvdel av graviditeten, spedbarnstid og barndom opp til 8 års alder) kan forårsake permanent misfarging av tenner (gule-grå-brune). Denne bivirkningen forekommer hyppigere ved langvarig bruk av legemidlene, men er også sett ved gjentatte korttidsbehandlinger. Det er også rapportert om tilfeller av emaljehypoplasi. Doksykyklin skal bare brukes til barn under 8 år hvis de potensielle fordelene forventes å oppveie risikoene ved alvorlige eller livstruende lidelser (f.eks. Rocky Mountain-flekkfeber), og bare hvis det ikke finnes adekvate alternative behandlinger.

Selv om risikoen for misfarging av permanente tenner forekommer sjelden hos barn i alderen 8 år til under 12 år, skal bruk av doksykyklin være nøye begrunnet og kun forekomme når andre legemidler ikke er tilgjengelige, sannsynligvis ikke vil ha effekt eller er kontraindisert.

Dette legemidlet inneholder natrium og ricinusolje

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Ricinusolje kan forårsake urolig mage og diaré.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antacida, jernpreparater og andre legemidler som inneholder visse kationer

Absorpsjonen av doksykyklin kan reduseres ved samtidig administrering av antacida som inneholder aluminium, kalsium, magnesium eller andre legemidler som inneholder disse kationene; oral sink, jernpreparater eller formuleringer med vismut. Dosene bør gis med lengst mulig mellomrom (minst 3 timer).

Antikoagulantia

Det er rapportert forlengelse av protrombintid hos pasienter som bruker warfarin samtidig med doksykyklin. Tetracykliner hemmer protrombinaktiviteten i plasma, og dosereduksjon av antikoagulantier kan derfor være nødvendig.

Alkohol

Alkohol kan redusere halveringstiden til doksykyklin.

Didanosin

Didanosin i form av tabletter inneholder trivalente kationer som danner chelatkompleks med tetracykliner og dermed reduserer absorpsjonen. Kombinasjonen bør unngås.

Barbiturater, karbamazepin eller fenytoin

Samtidig administrering av barbiturater, karbamazepin eller fenytoin kan gi kortere halveringstid av doksykyklin i plasma. Økning av den daglige dosen bør vurderes.

Probenecid

Probenecid hemmer den tubulære sekresjonen av tetracykliner.

Penicillin

Bakteriostatika kan påvirke den baktericide effekten av penicillin, og samtidig administrering anbefales derfor ikke.

Rifampicin

Rifampicin kan redusere plasmakonsentrasjonen av doksycyklin, sannsynligvis pga. induisert metabolisme.

Ciklosporin

Doksycyklin kan gi økt plasmakonsentrasjon av ciklosporin. Samtidig administrering bør kun gjøres under egnet overvåking.

Metoksyfluran

Det er rapportert at samtidig bruk av tetracykliner og metoksyfluran kan føre til fatal nyretoksisitet. Se pkt. 4.4.

Isotretionin og andre retinoider

Doksycyklin bør ikke gis rett før, under eller etter behandling av akne med isotretionin eller andre retinoider da dette kan forårsake reversibel økning av intrakranielt trykk (pseudotumor cerebrale).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Tetracykliner er vist å forårsake irreversible tannskader og kan inkorporeres i beinvev hos fosteret (se pkt. 4.3 og 4.4). Gravide kvinner er særlig følsomme for tetracyklinindusert leverskade ved høye doser. Enkelte epidemiologiske studier fra gravide kvinner som hadde brukt tetracykliner i 1. trimester viste en mulig økning av mindre misdannelser (inguinalbrokk og hypospadi). Andre studier har ikke vist en økning av misdannelser. Tilgjengelige dyrestudier viser ikke entydige resultater angående teratogenitet. Tetracykliner skal ikke brukes ved graviditet.

Amming

Tetracykliner er målt å gå over i morsmelk. Forholdet melk:plasma er 0,25-1,5. Det er en teoretisk risiko for påvirkning av tenner og bein hos barnet (se pkt. 4.3 og 4.4). Imidlertid har det i enkelttilfeller ikke vært påvist tetracykliner i barnets serum. Det kan ikke utelukkes en risiko for påvirkning av barnets munn- og tarmflora. Tetracykliner skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Doksycyklins effekt på evnen til å kjøre bil og bruke tunge maskiner er ikke undersøkt. Det finnes ingen indikasjon på at doksycyklin kan påvirke dette.

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene er gastrointestinale besvær. Disse kan avhjelpes ved å ta tablettene med et måltid (uten melk). Symptomene krever sjelden seponering.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$):

Oppvekst av resistente mikroorganismer(*), candidiasis*

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$):

Hemolytisk anemi, trombocytopeni, nøytropeni og eosinofili

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$):

Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk sjokk, anafylaksi, anafylaktoid reaksjon,

	anafylaktoid purpura, hypotensjon, perikarditt, angionevrotisk ødem, forverring av systemisk lupus erythematosus, dyspné, serumsykdom, perifert ødem, takykardi og urtikaria)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):	Jarisch-Herxheimer reaksjon (se pkt. 4.4)
Endokrine sykdommer	
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):	Ved langtidsadministrering er det rapportert at tetracykliner forårsaker brunsvart mikroskopisk misfarging av skjoldbruskkjertelvev.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):	Porfyri
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$):	Benignt økt intrakranielt trykk (inkludert tåkesyn, skotomi og diplopi. Permanent synstap er rapportert)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):	Spente fontaneller hos spedbarn, hodepine
Sykdommer i øre og labyrint	
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):	Tinnitus
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Anoreksi, kvalme, brekninger, diaré.
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$):	Pseudomembranøs colitt (med overvekst av <i>Clostridium difficile</i>)*, glossitt*, stomatitt*, proktitt.
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):	Enterokolitt forårsaket av stafylokokker, magesmerte, dyspepsi, øsofagitt, ulcerasjon i øsofagus, dysfagi, misfarging av tannemaljen**.
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):	Levertoksisitet (inkludert forbigående økning i leverfunksjonstester, hepatitt, gulsott, leversvikt og pankreatitt)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):	Eksantem, urtikaria, fotosensibilisering
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$):	Onykolyse (fotoonykolyse), erythema multiforme, mukokutant syndrom
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):	Utslett (inkludert makulopapuløst og erythematøst utslett), eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Artralgi, myalgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Økning i blodurea

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$): Vaginit*^{*}

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Inflammatoriske lesjoner (med overvekst av candida) anogenitalt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Flushing

*Bivirkningen inngår i samlebetegnelsen «Oppvekst av resistente mikroorganismer»

**Det er rapportert om reversibel og overfladisk misfarging av permanente tenner ved bruk av doksycyklin, men hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I tilfelle av oral overdosering med doksycyklin, bør mageskylling vurderes for å fjerne ikke-absorberte deler av substansen. Gjenværende rester av doksycyklin bør nøytraliseres ved å gi antacida eller kalsium- eller magnesiumsalt slik at det kan dannes ikke-absorberbare kelater. Doksycyklin er ikke tilstrekkelig dialyserbart. Derfor er hemodialyse eller peritonealdialyse ikke særlig effektivt. Ved massiv overdosering er det risiko for leverskade som noen ganger er ledsaget av pankreatitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bredspektret antibiotikum, tetracyklin. ATC-kode: J01A A02

Virkningsmekanisme

Bakteriostatisk effekt ved hemming av mikroorganismens proteinsyntese.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Doksycyklin absorberes nesten fullstendig etter peroralt inntak. Doksycyklin-monohydrat er tungtløselig i vann og har nøytral reaksjon i vandig utslemming. Liten påvirkning av måltid (melkeprodukter).

Distribusjon

100 mg peroralt gir maks. serumkonsentrasjoner på ca. 2,4 ug/ml etter 2-3 timer. Proteinbinding ca. 90 %.

Eliminasjon

Halveringstid 18-22 timer, relativt upåvirket av nyrefunksjonen. Hemodialyse endrer ikke halveringstiden. Det metaboliseres i liten grad og utskillelsen via nyrene er ca. 40 % per 72 timer ved normal nyrefunksjon. Doksycyklin inngår i det enterohepatiske kretsløp og høy konsentrasjon oppnås i galle.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelsesglykolat
Hydrogenert ricinusolje
Povidon
Kolloidal vannfri silika
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i PP/Alu blisterpakning.
Pakningsstørrelser: 8-10-15-16-20-30-32-50 og 80 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ferdig til bruk i pakningen.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr.: 8242

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1996-10-21

Dato for siste fornyelse: 2006-10-21

10. OPPDATERINGSDATO

18.05.2021