

1. LEGEMIDLETS NAVN

Doxycycline Macure 20 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning av doksisyklinhyklat tilsvarer 20 mg doksisyklin.

Hver ampulle inneholder 5 ml oppløsning av doksisyklinhyklat tilsvarende 100 mg doksisyklin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 10,0 mg acetylcystein.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Doxycyklin Macure er en klar, gulbrun injeksjonsvæske, oppløsning med en pH på 2,0 til 3,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Doksycyklin Macure er indisert for voksne og barn fra 8 år for behandling av følgende infeksjoner dersom oral behandling er ineffektiv eller ikke mulig (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.1):

- samfunnsvervet lungebetennelse, inkludert infeksjoner forårsaket av følgende atypiske patogener: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* og *Chlamydophila psittaci*
- akutt forverring av kronisk bronkitt
- *Chlamydia trachomatis* uretritt eller endocervikale infeksjoner hos voksne forårsaket av *Chlamydia trachomatis*
- mage-tarminfeksjoner forårsaket av *Vibrio cholerae* (kolera)
- borreliose (Lyme-sykdom)
- leptospirose
- brucellose forårsaket av *Brucella spp.*, i kombinasjon med minst ett annet legemiddel (f.eks. streptomycin eller rifampicin)
- Q-feber forårsaket av *Coxiella burnetii*
- rickettsiose (inkl. Rocky Mountain spotted fever, tyfusfeber og enterisk feber)
- pasteurellose
- miltbrann
- øyeinfeksjoner forårsaket av *Chlamydia trachomatis* (trakom).

Offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler skal tas i betraktning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vær oppmerksom på at den typiske doseringen og administrasjonshyppigheten for doksisyklin er forskjellig fra de andre tetrasykliner. Overskridelse av anbefalt dose kan føre til økt hyppighet av bivirkninger.

Dosering

Voksne og barn over 12 år

Vanlig dose av doksysyklin for voksne og barn over 12 år er 200 mg på den første behandlingsdagen. Denne startdosen kan administreres som én enkeltdose eller som flere oppdelte doser, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 100 mg per dag.

Ved behandling av intracellulære eller mer alvorlige infeksjoner, skal 200 mg per dag gis gjennom hele behandlingsperioden.

Barn fra 8 til 12 år

Bruk av doksysyklin til behandling av akutte infeksjoner hos barn fra 8 til 12 år skal vurderes nøye i spesifikke situasjoner der andre legemidler ikke er tilgjengelige, sannsynligvis ikke vil være effektive eller er kontraindisert (se pkt. 4.4).

Startdosen for barn som veier 45 kg eller mindre: 4,4 mg/kg (i én enkeltdose eller to oppdelte doser) med en vedlikeholdsdose på 2,2 mg/kg (i én enkeltdose eller to oppdelte doser). Ved behandling av mer alvorlige infeksjoner (inkludert Rocky Mountain spotted fever) skal opptil 4,4 mg/kg (fordelt på to separate doser) gis gjennom hele behandlingen.

For barn over 45 kg skal voksendosen brukes.

Barn under 8 år

Doksysyklin er ikke anbefalt til barn under 8 år på grunn av risikoen for misfarging av tennene (se pkt. 4.4 og 4.8). Bruk av doksysyklin hos barn under 8 år kan kun vurderes når de potensielle fordelene forventes å oppveie risikoen ved alvorlige eller livstruende tilstander (f.eks. miltbrann, Rocky Mountain spotted fever), spesielt når det ikke finnes alternative behandlinger.

Anbefalt dose er 2,2 mg/kg kroppsvekt administrert hver 12. time. Behandlingen skal ikke fortsette i mer enn 21 dager.

Behandlingens varighet

Doksysyklin skal administreres i minst 24 til 48 timer etter at symptomene på infeksjon og feber har forsvunnet.

Ved streptokokkinfeksjoner skal behandlingen fortsette i minst 10 dager for å forhindre akutt revmatisk feber eller glomerulonefritt.

Borrelia-infeksjoner

Kan behandles med 200 mg per dag i 10-21 dager (tidlig stadium av sykdommen) eller i opptil 1 måned ved latent manifestasjon.

Rocky Mountain spotted fever

Doksysyklin er anbefalt behandling for voksne og barn i alle aldre. Doseringen til voksne er 100 mg hver 12. time.

Pasienter må behandles i minst 3 dager etter at feberen har forsvunnet og inntil klinisk bedring er tydelig. Minimum behandlingsvarighet er 5-7 dager.

Miltbrann

- posteksponeringsprofylakse: 100 mg to ganger daglig i 60 dager
- kutan miltbrann: 100 mg to ganger daglig i 60 dager
- pulmonal/gastrointestinal miltbrann: initialt som del av en kombinasjonsbehandling: 100 mg to ganger daglig, total behandlingsvarighet på 60 dager.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Bruksklar doksyklin (Doxycycline Macure) er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bortsett fra alvorlige eller livstruende tilstander der de potensielle fordelene forventes å oppveie risikoen, spesielt der det ikke finnes alternative behandlingsmetoder (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ved nedsatt nyrefunksjon er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Doksyklin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Doxycycline Macure er kun beregnet for intravenøs administrering.

Injeksjonsvarigheten skal være minst to minutter for hver dose på 100 mg. Doxycycline Macure kan injiseres direkte i en vene eller i et intravenøst drypp som inneholder et hvilket som helst av infusjonsmediene som er compatible med Doxycycline Macure, som er oppført nedenfor. Doxycycline Macure kan også blandes på forhånd med et infusjonsmedium.

Tilsett alltid Doxycycline Macure til infusjonsvæsken like før infusjonen. Oppløsningen skal beskyttes mot sollys. Den totale dosen av Doxycycline Macure som skal administreres, skal gis innen 24 timer.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.3.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor andre tetrasykliner.
- Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bortsett fra alvorlige eller livstruende tilstander, hvor de potensielle fordelene forventes å oppveie risikoen, spesielt der det ikke finnes alternative behandlingsmetoder. Formelen inneholder løsemiddelet povidon (PVP), og hos pasienter med nyresvikt kan PVP-utskillelsen være redusert til en viss grad (se pkt. 4.4).
- Myasthenia gravis, på grunn av magnesiuminnholdet i Doxycycline Macure.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet. Risikoen forbundet med bruk av tetrasykliner i andre og tredje trimester av svangerskapet ser ut til å primært være sentrert rundt effektene på tenner og skjelettutvikling (se pkt. 4.4 om bruk under tannutvikling).
- Ammende kvinner: Tetracykliner skilles ut i morsmelk og er derfor kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.4 om bruk under tannutvikling).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Bruk av legemidler i tetrasyklinklassen under tannutvikling (siste halvdel av svangerskapet, i spedbarnsalder og hos barn opptil 8 år) kan forårsake permanent misfarging av tennene (gul-grå-brune). Denne bivirkningen er oftere forbundet med langvarig bruk av disse legemidlene, men har også blitt rapportert etter gjentatt korttidsbruk. Emaljahypoplasi har også blitt rapportert. Bruk kun doksyklin hos pediatriske pasienter under 8 år når de potensielle fordelene forventes å oppveie risikoen i alvorlige eller livstruende situasjoner (f.eks. Rocky Mountain spotted fever) der det ikke finnes tilstrekkelige alternative behandlinger. Selv om permanent misfarging av tennene er sjelden hos barn fra 8 til 12 år, skal behandling med doksyklin kun vurderes i situasjoner der andre legemidler ikke er tilgjengelige, kan være ineffektive eller kontraindisert.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Bruksklar doksyklin (Doxycycline Macure) er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bortsett fra alvorlige eller livstruende tilstander der de potensielle fordelene forventes å oppveie risikoen, spesielt der alternative behandlingsmetoder og oral doksyklin ikke er tilgjengelig (se pkt. 4.3).

Generell informasjon

Alvorlige hudreaksjoner, som eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og DRESS-syndrom (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) har blitt rapportert hos pasienter som får doksysyklin (se pkt. 4.8). Dersom alvorlige hudreaksjoner oppstår, skal doksysyklin seponeres umiddelbart og passende behandling iverksettes.

Lysfølsomhet, som manifesterer seg som en alvorlig solbrenthetsreaksjon, kan av og til forekomme. Pasienter som potensielt er eksponert for direkte sollys eller ultrafiolett lys skal advares om at behandlingen skal seponeres ved de første tegn på erytem.

Den antianabole effekten av tetrasykliner kan forårsake en økning i blodnivåer av ureanitrogen. Studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon tyder imidlertid på at dette ikke forekommer med doksysyklin.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Høye doser tetrasykliner kan være hepatotoksiske. Doksysyklin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller som bruker potensielt hepatotoksiske legemidler.

Kryssreaktivitet og kryssresistens med andre tetrasyklinderivater forekommer.

Bruken av antibiotika kan føre til overdreven vekst av ikke-følsomme mikroorganismer, inkludert *Candida*. Dersom det er mistanke om en superinfeksjon, avbryt administreringen av antibiotika og iverksett en adekvat behandling. I tilfeller der alvorlig diaré og feber oppstår under behandling, skal diagnosene pseudomembranøs kolitt eller stafylokokk-enteritt vurderes, og en passende behandling skal iverksettes. Stoffer som hemmer peristaltikken skal ikke brukes i denne situasjonen.

Benign intrakraniell hypertensjon (pseudo tumor cerebri) har vært assosiert med bruk av tetrasykliner, inkludert doksysyklin (se pkt. 4.8). Dette kan være ledsaget av følgende symptomer: hodepine, tåkesyn, dobbeltsyn, synstap, kvalme, oppkast, tinnitus, akutt retrobulbær nevritt og fotopsi. Papilledem kan oppdages via funduskopi. Benign intrakraniell hypertensjon er vanligvis forbigående etter at behandlingen er seponert. Imidlertid har det blitt rapportert tilfeller av permanent synstap. Umiddelbar oftalmologisk vurdering er indisert dersom det oppstår synsforstyrrelser under behandlingen. Ettersom det intrakranielle trykket fortsatt kan være forhøyet i flere uker etter at behandlingen er avsluttet, skal pasientene overvåkes regelmessig inntil de er stabile. Samtidig bruk av isotretinoin og doksysyklin skal unngås, da isotretinoin også kan forårsake benign intrakraniell hypertensjon (pseudo-cerebraltumor).

Tetrasykliner kan forverre systemisk lupus erythematosus (SLE) (se pkt. 4.8).

Tetrasykliner kan påvirke blodkoagulasjonen (forlengelse av protrombintid). Tetrasykliner skal derfor administreres med forsiktighet hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser.

Ved langtidsbehandling skal det utføres regelmessige laboratorietester på organsystemer. Disse inkluderer blant annet studier av hematopoietisk funksjon, nyre- og leverfunksjon. Dersom det finnes verdier over normale nivåer, skal behandlingen seponeres.

Langvarig administrering med tetrasyklin har vist seg å forårsake brunsvart mikroskopisk misfarging av skjoldbruskkjertelen. I én enkelt studie ble det ikke rapportert noen unormalheter i skjoldbruskkjertelfunksjonen.

På grunn av destruksjon av bakterier som syntetiserer vitamin B, kan langvarig administrering av tetrasykliner føre til vitamin B-mangel.

Det kan oppstå en Jarisch-Herxheimer-reaksjon hos visse pasienter med spirokaetale infeksjoner kort tid etter at behandling med doksysyklin er startet. Pasienter skal beroliges med at dette primært er en selvbegrensende reaksjon som oppstår når spirokaetinfeksjoner behandles med antibiotika.

Doxycycline Macure inneholder acetylcystein, som har en doseavhengig histaminfrigjørende effekt. Hos pasienter behandlet med høye doser acetylcystein er anafylaktoide reaksjoner rapportert med frekvensen mindre vanlige. Risikoen for slike reaksjoner i forbindelse med lavere doser acetylcystein er ikke kjent, men som en forholdsregel skal Doxycycline Macure brukes med forsiktighet hos pasienter med atopi og astma eller legemiddelallergi i anamnesen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ettersom doksisyklin kan forlenge protrombintiden, forsterker det effekten av antikoagulanter når disse administreres samtidig. Dosereduksjon av antikoagulanter kan være nødvendig.

Ettersom bakteriostatiske legemidler kan hemme den bakteriedrepende effekten av betalaktamantibiotika som penicilliner, anbefales det å unngå samtidig bruk av doksisyklin og betalaktamantibiotika.

Enzyminduserende legemidler, som rifampicin, barbiturater, karbamazepin, primidon og fenytoin, og alkoholproblemer kan redusere metabolismen av doksisyklin i leveren og dermed forkorte halveringstiden. Dette kan føre til subterapeutiske konsentrasjoner av doksisyklin. Økning av den daglige dosen av doksisyklin skal vurderes.

Fatal nyretoksisitet er rapportert i tilfeller av samtidig bruk av tetrasykliner og metoksyfluran.

Doksisyklin ser ut til å forsterke den hypoglykemiske effekten av sulfonylurea derivater. Ved samtidig bruk med disse legemidlene skal blodsukknivået overvåkes nøye, og doseringen av sulfonylureaderivatet skal reduseres om nødvendig.

Når doksisyklin administreres kort tid før, under eller etter en retinoiderkur (for eksempel acitretin eller isotretinoin), kan potensering mellom legemidlene forårsake en reversibel økning i intrakranielt trykk (intrakraniell hypertensjon). Samtidig bruk skal derfor unngås.

Tetrasyklin forstyrrer glukosereaksjonene i urinen.

Interaksjoner med laboratorietester: falsk forhøyelse av katekolaminnivåer i urin kan oppstå på grunn av interferens med fluorescenstesting.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

I et betydelig antall graviditeter hos mennesker har bruk av doksisyklin gjennom første trimester ennå ikke avdekket noen økt risiko for medfødte misdannelser.

Administrasjon av tetrasykliner i løpet av andre og siste trimester resulterer i permanent misfarging av melketenner og mulig hemming av beinvekst hos avkom. Dyrestudier viste reproduksjonstoksisitet, men ingen teratogene effekter (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel anbefales det å unngå bruk av Doxycycline Macure i løpet av første trimester av svangerskapet. Doksycyklin Macure er kontraindisert i andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Bruk av doksisyklin skal unngås hos kvinner som ammer. Tetrasykliner skilles ut i morsmelk: hos ammede nyfødte/spedbarn av behandlede kvinner er effekter som misfarging av tenner og retardasjon i beinveksten teoretisk mulige. Doksisyklin kan derfor kun brukes av ammende kvinner over en kort periode (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fertilitet

Oral administrering av doksisyklin til hann- og hunnrotter av typen Sprague-Dawley hadde en negativ effekt på fertilitet og reproduksjonsevne (se pkt. 5.3).

Effekten av doksisyklin på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Doxycycline Macure har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved periodisk svimmelhet, tåkesyn eller dobbeltsyn frarådes det å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens.

Følgende bivirkninger er observert hos pasienter som får tetrasykliner:

Organklasser	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1 000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1 000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	vaginit, candidiasis			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			hemolytisk anemi, nøytropeni, trombocytopeni, eosinofili	forlengelse av protrombintid (se pkt. 4.4 og 4.5)
Forstyrrelser i immunsystemet	overfølsomhet (inkludert anafylaktisk sjokk, anafylaktiske reaksjoner, anafylaktoide reaksjoner, angioødem, forverring av disseminert lupus erythematosus (se pkt. 4.4), perikarditt, serumsyke, Henoch- Schönlein purpura, hypotensjon, dyspné, takykardi, perifert ødem, urtikaria)		DRESS-syndrom (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer), Jarisch- Herxheimer- reaksjon (se pkt. 4.4)	
Endokrine sykdommer			brunsvart misfarging av skjoldbruskkjertel en (ved langvarig bruk, se pkt. 4.4)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			nedsatt matlyst	porfyri
Nevrologiske sykdommer	hodepine		benign intrakraniell	

Organklassesystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1 000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1 000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
			hypertensjon ^a , spent fontanell ^a , meningeal irritasjon med papilleødem ^a	
Sykdommer i øre og labyrint			tinnitus	
Øyesykdommer			synsforstyrrelser ^c	
Hjertesykdommer			perikarditt	takykardi
Karsykdommer			overdreven rødming	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme/oppkast, pruritis ani, lingua villosa nigra, stomatitt, anogenital betennelse	dyspepsi (halsbrann/gastritt)	pseudomembranøs kolitt (med overvekst av <i>Clostridium difficile</i> , se pkt. 4.4), enterokolitt (inkl. stafylokokkenteritt), pankreatitt, dysfagi, magesmerter, diaré, glossitt	emaljehypoplasi, misfarging av tenner ^b , forstyrrelser i tannutviklingen
Sykdommer i lever og galleveier			levertoksisitet (med forbigående forhøyede leverenzymmer), hepatitt, nedsatt leverfunksjon, gulsott, leversvikt	
Hud- og underhudssykdommer	lysfølsomhetsreaksjon, makulopapulære og erytematøse utslett		toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, urtikaria, fotoonykolyse, hyperpigmentering av huden ^d	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	forstyrrelser i beinutviklingen		artralgi, muskelsmerter, forverring av disseminert lupus erythematosus	

Organklassesystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1 000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1 000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i nyre og urinveier			forhøyede ureanivåer i blodet	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsst edet	hudirritasjon			

^a Disse bivirkningene kan være ledsaget av ett eller flere av følgende symptomer: hodepine, tåkesyn, dobbeltsyn, synstap, skotom, kvalme, oppkast, tinnitus, akutt retrobulbær nevritt og fotopsi. Forekomst av kliniske symptomer, inkludert hodepine eller synsforstyrrelser, indikerer sannsynligvis en mulig diagnose av intrakraniell hypertensjon. Ved mistanke om økning i intrakranielt trykk under behandling med tetrasykliner, skal administrering av legemidlet seponeres, se pkt. 4.4.

^b For pediatriske pasienter, se pkt. 4.4. Reversibel og overfladisk misfarging av permanente tenner har blitt rapportert i forbindelse med bruk av doksyklyn. Frekvensen kan imidlertid ikke fastslås basert på tilgjengelige data.

^c Innenfor konteksten av spirokaetinfeksjoner behandlet med doksyklyn.

^d Ved kronisk bruk av doksyklyn.

^e Assosiert med benign intrakraniell hypertensjon (pseudo tumor cerebri), se pkt. 4.4.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Leverskade med symptomer som oppkast, feberkramper, gulsott, hematomer, melena, azotemi, forhøyede transaminaseverdier, forlenget protrombintid.

Behandling

Dersom Doxycycline Macure har blitt inntatt oralt, må pasienten drikke vann og ta et avføringsmiddel. Fremkall brekninger og igangsett mageskylling (ved store mengder, helst innen en time etter inntak). Gi et syrenøytraliserende legemiddel for å redusere absorpsjonen. Når det gjelder doksyklyn, vil dette imidlertid sannsynligvis kun ha en beskjeden effekt. Hemodialyse har ingen effekt på eliminering av doksyklyn. Behandlingen skal være symptomatisk, blant annet ved å opprettholde væske- og elektrolyttbalansen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektiver til systemisk bruk, tetrasykliner, doksyklyn, ATC-kode: J01A A02

Virkningsmekanisme

Doksyklyn hemmer bakteriell proteinsyntese ved å binde seg til den 30S ribosomale subenheten. Doksyklyn har en bakteriostatisk effekt på et bredt spekter av gram-positive og gram-negative organismer.

Resistensmekanisme

Resistens medieres vanligvis av plasmider eller transposoner. Den viktigste mekanismen er tetrasyklins økte utstrømning fra bakteriecellen.

Prosentandelen resistente stammer hos naturlig mottakelige arter kan være gjenstand for betydelig lokal variasjon.

Visse stammer av *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* og *Enterococcus faecalis* ser ut til å være resistente mot tetrasykliner. Tetrasykliner skal derfor ikke administreres ved streptokokkinfeksjoner med mindre organismen er funnet å være mottakelig. Ved øvre luftveisinfeksjoner forårsaket av gruppe A beta-hemolytiske streptokokker (samt profylakse mot akutt revmatisk feber) er andre midler indisert.

Kryssresistens

Kryssresistens innenfor tetrasyklingruppen er ekstremt vanlig.

Brytningspunkter for følsomhetstesting

Tolkningskriterier for MIC (minimum hemmende konsentrasjon) ved følsomhetstesting er fastsatt av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for doksisyklin og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Forekomsten av resistens kan variere både geografisk og over tid for de aktuelle mikroorganismene. Lokal informasjon om ervervet resistens er nyttig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Når den lokale forekomsten av resistens er så høy at bruken av doksisyklin er tvilsom for visse infeksjoner, kan det være nødvendig med ekspertråd.

Typiske mottakelige mikroorganismer
Gram-positive aerobe mikroorganismer:
- <i>Bacillus cereus</i>
- <i>Bacillus anthracis</i>
- <i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negative aerobe mikroorganismer:
- <i>Brucella spp.</i>
- <i>Haemophilus influenzae</i>
- <i>Moraxella catharrhalis</i>
- <i>Vibrio cholerae</i>
- <i>Yersinia pestis</i>
Andre:
- <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 der ervervet resistens kan skape problemer
Gram-positive aerobe mikroorganismer:
- <i>Enterococcus spp.</i>

- <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negative aerobe mikroorganismer:
- <i>Escherichia coli</i>
- <i>Klebsiella spp.</i>
- <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobe bakterier:
- <i>Propionibacterium acnes</i>
Naturlig resistente mikroorganismer
Gram-negative aerobe mikroorganismer
- <i>Acinetobacter spp.</i>
- <i>Proteus mirabilis</i>
- <i>Proteus vulgaris</i>
- <i>Pseudomonas spp.</i>
- <i>Serratia spp.</i>

Annen informasjon

En dyrestudie, der rhesusaper ble eksponert for miltbrann via inhalasjon (forårsaket av *Bacillus anthracis*), viste at da disse dyrene ble behandlet med doksisyklin én dag etter eksponering to ganger daglig i 30 dager, overlevde 9 av de 10 dyrene eksperimentet. Hos rhesusaper behandlet med doksisyklin pluss miltbrannvaksine mot mennesker på dag 1 og 15, overlevde alle ni dyrene eksperimentet. Det er utilstrekkelige kliniske data tilgjengelig angående effekten av doksisyklin i behandling av miltbrann hos mennesker. Behandlende leger skal se gjeldende nasjonale og/eller internasjonale konsensusdokumenter vedrørende behandling av miltbrann.

Det er utilstrekkelige kliniske data tilgjengelig angående effekten av doksisyklin i behandling av pest (forårsaket av *Yersinia pestis*) og tularemi (forårsaket av *Francisella tularensis*) hos mennesker. Behandlende leger skal se gjeldende nasjonale og/eller internasjonale konsensusdokumenter vedrørende behandling av pest og tularemi.

Doksisyklin kan foreskrives som (oral) malariaprofylakse. Behandlende leger skal se gjeldende nasjonale og/eller internasjonale retningslinjer vedrørende kjemoprofylakse mot malaria.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Siden Doxycycline Macure administreres intravenøst, har det en biologisk tilgjengelighet på 100 %.

Distribusjon

Proteinbindingsnivået til doksisyklin er omtrent 90 %.

Distribusjonsvolumet er 0,7 l/kg. Selv om doksisyklin lett diffunderer inn i vev, har det vanskelig for å passere gjennom blod-hjerne-barrieren. Ved meningitt øker konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken.

Doksisyklin akkumuleres i dentin og bein (også hos et foster). Doksisyklin passerer gjennom blod-placenta-barrieren og skilles ut i morsmelk.

Konsentrasjonen i fosterets blod er omtrent 0,3 ganger konsentrasjonen i mors blod. Konsentrasjonen i fostervann er omtrent 0,3 ganger konsentrasjonen i mors blod. Konsentrasjonen i morsmelk er 30-40 % av serumkonsentrasjonen.

Biotransformasjon

Selv om viktige metabolske nedbrytningsveier ennå ikke er identifisert for doksisyklin, forkorter enzymindusere halveringstiden.

Eliminasjon

Plasmaeliminasjonshalveringstiden for doksosyklin er omtrent 20 timer. Mer enn 40 % av den absorberte dosen doksosyklin skilles ut av nyrene via glomerulær filtrasjon. I tillegg skilles doksosyklin ut via avføring, hvor det bindes til avføring som et inaktivt kompleks.

Selv om kun en liten prosentandel av dosen skilles ut i galle, er konsentrasjonene i galle vanligvis 5-10 ganger høyere enn i plasma.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen spesifikke farmakokinetiske data er tilgjengelige for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Utskillelse av doksosyklin via nyrene er omtrent 40 %/72 timer hos personer med normal nyrefunksjon. Dette kan reduseres til 1-5 %/72 timer hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 10 ml/min). Studier har ikke vist noen signifikant forskjell mellom personer med normal kontra alvorlig nedsatt nyrefunksjon når det gjelder plasmahalveringstiden til doksosyklin, ettersom den reduserte renale eliminasjonen oppveies av en økning i intestinal eliminasjon.

Hemodialyse har ingen effekt på halveringstiden til doksosyklin.

Barn og ungdom (2 til 18 år)

Populasjonsfarmakokinetiske modell (Pop PK-modell)-analyser av 44 barn (2-18 år) etter standard intravenøs (IV) og oral administrering med begrensede konsentrasjons-tidsdata for doksosyklin viste at allometrisk skaleringsclearance (CL) hos barn fra ≥ 2 til ≤ 8 år (median [område] 3,58 [2,27-10,82] l/time/70 kg, N=11) ikke varierte signifikant fra barn fra > 8 til 18 år (median [område] 3,27 [1,11-8,12] l/time/70 kg, N=33). For barn som veide ≤ 45 kg, var det ingen signifikant forskjell i kroppsvektsnormalisert CL for doksosyklin mellom barn i alderen ≥ 2 til ≤ 8 år (median [område] 0,071 [0,041-0,202] l/kg/time, N=10) og barn i alderen > 8 til 18 år (median [område] 0,081 [0,035-0,126] l/kg/time, N=8). Basert på svært begrensede data hos barn fra ≥ 2 til ≤ 8 år og hos barn som veide > 45 kg, ble det ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i kroppsvektsnormalisert CL av doksosyklin mellom barn i alderen ≥ 2 til ≤ 8 år (0,050 l/kg/time, N=1) og barn i alderen > 8 til 18 kg (0,044 [0,014-0,121] l/kg/time, N=25). Ingen klinisk signifikant forskjell i CL ble observert mellom oral og intravenøs administrering i den lille kohorten av barn som kun fikk den orale (N=19) eller intravenøse (N=21) formuleringen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger sett i dyrestudier med administrering av flere doser inkluderer hyperpigmentering av skjoldbruskkjertelen og nyretubulær renal degenerasjon. Disse effektene ble observert ved eksponeringsverdier rundt det terapeutiske eksponeringsnivået hos mennesker. Den kliniske relevansen av dette funnet er fortsatt ikke kjent.

Doksosyklin viser ingen mutagen aktivitet, og det finnes ingen overbevisende bevis for klastogen aktivitet. I en karsinogenitetsstudie på rotter ble det observert benigne svulster i brystkjertelen (fibroadenom), livmor (polyp) og skjoldbruskkjertelen (C-celleadenom) hos hunner.

Hos rotter forårsaket en dose på 50 mg/kg/dag (1,8 ganger maksimal klinisk relevant dose) doksosyklin en reduksjon i spermatozoas lineære hastighet, men hadde ingen effekt på fertilitet eller sædmorfologi hos hanner eller hunner. Ved doser over 50 mg/kg/dag hos rotter ($> 1,8$ ganger maksimal klinisk relevant dose) ble fertilitet og reproduksjonsevne negativt påvirket. En studie av perinatal/postnatal toksisitet hos rotter viste ingen signifikante effekter ved terapeutisk relevante doser. Det er kjent at doksosyklin passerer gjennom blod-placenta-barrieren, og studier viser at tetrasykliner kan ha toksiske effekter (misfarging av tennene og veksthemming hos fosteret) på et foster under utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Magnesiumkloridheksahydrat
2-aminoetanol
Povidon
Acetylcystein
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Doxycycline Macure er fysisk inkompatibel med Ringers laktatløsning.
Ingen andre legemidler skal tilsettes en infusjonsvæske som inneholder Doxycycline Macure.
Doxycycline Macure skal ikke blandes i injeksjonssprøyten med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

Holdbarhet av den fortynnede oppløsningen

Doxycycline Macure kan fortynnes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning, 5 % dekstroseoppløsning, 10 % dekstroseoppløsning eller 20 % dekstroseoppløsning til en sluttkonsentrasjon på 0,1 mg/ml eller 1 mg/ml.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for oppløsninger på 0,1 mg/ml og 1 mg/ml er påvist i 24 timer ved 25 °C eller i 24 timer ved 5 °C (i kjøleskap).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemiddelet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold ved bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemiddelet, se pkt. 6.3

Legemiddelet skal ikke utsettes for direkte sollys eller intens varme. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Doxycycline Macure er en klar, gulbrun oppløsning som kan mørkne under oppbevaring. Dette påvirker imidlertid ikke legemiddelets virkning.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml ravfargede glassampuller med markering for ampulleåpning og merket med en enkelt hvit ring.
Hver pakke inneholder 5 eller 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

24-16217

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. oktober 2025

10. OPPDATERINGSDATO

12.11.2025