

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efracea 40 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 40 mg doxycycline (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect: 102 – 150 mg sucrose en 26.6 - 29.4 µg Allura Red AC aluminium lak (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte, hard

Beige capsule, maat nr. 2, met markering “GLD 40”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Efracea is geïndiceerd voor de vermindering van papulo-pustulaire laesies bij volwassen patiënten met faciale rosacea.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Volwassenen, inclusief ouderen*

Oraal gebruik.

**De dagdosis is 40 mg (1 capsule).** Het kan gebruikt worden als monotherapie of in combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

#### Nierfalen

Geen doseringsaanpassing is noodzakelijk bij patiënten met nierfalen.

#### Leverfalen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Efracea aan patiënten met leverfalen of patiënten die potentieel hepatotoxische geneesmiddelen krijgen toegediend (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Efracea is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 12 jaar (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

**De capsule dient ‘s morgens te worden ingenomen op een lege maag bij voorkeur minstens één uur voor of twee uur na de maaltijd. De capsule dient met voldoende water te worden ingenomen om het risico van oesofageale irritatie en ulceratie te beperken (zie rubriek 4.4).**

Patiënten dienen na 6 weken te worden geëvalueerd en indien er geen effect wordt gezien, dient staken van de behandeling te worden overwogen. In klinische onderzoeken werden patiënten 16 weken lang behandeld. Bij opschorting verschenen er na 4 weken follow-up opnieuw laesies. Daarom wordt aanbevolen de patiënten 4 weken na staken van de behandeling te controleren.

#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere tetracyclines of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zuigelingen en kinderen tot 12 jaar.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige behandeling met orale retinoïden (zie rubriek 4.5).

Patiënten bij wie achloorhydrie bekend is of wordt vermoed of die een chirurgische ingreep hebben ondergaan voor een bypass of exclusie van het duodenum mogen geen doxycycline voorgeschreven krijgen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

**Efracea bevat doxycycline in een formulering bestemd voor anti-inflammatoire plasmawaarden onder de antimicrobiële drempel. Efracea mag niet worden gebruikt voor de behandeling van infecties veroorzaakt door organismen die gevoelig zijn (of waarbij de verdenking bestaat dat deze gevoelig zijn) voor doxycycline.**

Vaste doseringsvormen van de tetracyclines kunnen oesofageale irritatie en ulceratie veroorzaken. Om oesofageale irritatie en ulceratie te voorkomen dient voldoende vloeistof (water) te worden gedronken met dit geneesmiddel (zie rubriek 4.2). Efracea moet rechtop zittend of staand worden doorgeslikt.

Hoewel geen wildgroei van opportunistische micro-organismen zoals gisten werden gezien gedurende de klinische onderzoeken met Efracea, kan therapie met tetracyclines bij hogere doses leiden tot wildgroei van niet-gevoelige micro-organismen met inbegrip van fungi. Hoewel niet geobserveerd in klinische onderzoeken met Efracea, kan het gebruik van tetracyclines bij hogere doses de incidentie van vaginale candidiasis doen toenemen. Efracea dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van predispositie voor candidiasis wildgroei. Als superinfectie wordt vermoed, dienen de juiste maatregelen te worden getroffen en tevens moet worden overwogen om de behandeling met Efracea te staken.

Behandeling met hogere doses tetracyclines wordt geassocieerd met het optreden van resistente intestinale bacteriën, zoals enterokokken en enterobacteriën. Hoewel niet geobserveerd tijdens klinisch onderzoek met een lage dosis doxycycline (40 mg/dag), kan het risico van ontwikkeling van resistentie in de normale microflora niet worden uitgesloten bij patiënten behandeld met Efracea.

Doxycycline bloedwaarden bij patiënten behandeld met Efracea zijn lager dan bij patiënten behandeld met conventionele antimicrobiële formuleringen van doxycycline. Daar er geen gegevens zijn die de veiligheid aantonen bij leverfalen bij deze lage dosis, is echter voorzichtigheid geboden bij toediening van Efracea aan patiënten met een leverfalen of patiënten die potentieel hepatotoxische geneesmiddelen krijgen toegediend. De anti-anabole werking van tetracyclines kan een verhoogde BUN veroorzaken. Tot op heden tonen onderzoeken aan dat dit niet gebeurt bij gebruik van doxycycline bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Een verminderde biologische beschikbaarheid van doxycycline werd gerapporteerd bij een hoge pH (zie ook rubriek 4.5).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de behandeling van patiënten met myasthenia gravis die kans lopen op verslechtering van de toestand van de aandoening.

Alle patiënten die doxycycline krijgen, inclusief Efracea, moeten worden gewaarschuwd om excessief zonlicht of kunstmatig ultraviolet licht te vermijden tijdens de doxycycline kuur en om te stoppen met de kuur als zich fototoxiciteit (bijv. huiduitslag, enz.) voordoet. Gebruik van een zonnefilter of sunblock moet worden overwogen. De behandeling moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van fotosensitiviteit.

Net als bij het gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen in het algemeen, is er een risico van ontwikkeling van pseudo-membraneuze colitis bij behandeling met doxycycline. In het geval van ontwikkeling van diarree gedurende de behandeling met Efracea, dient de mogelijkheid van pseudo-membraneuze colitis te worden overwogen en een geschikte therapie ingesteld. Dit kan staken van de doxycycline en instellen van specifieke antibioticatherapie inhouden. Middelen die de peristaltiek remmen, mogen in deze situatie niet worden gebruikt.

Efracea mag niet worden gebruikt bij patiënten met oculaire manifestaties van rosacea (zoals oculaire rosacea en/of blefaritis/meibomianitis) daar er beperkte gegevens over werkzaamheid en veiligheid voor deze populatie zijn. Als deze manifestaties gedurende de behandeling verschijnen, dient Efracea te worden stopgezet en de patiënt doorverwezen naar een oogarts.

Het gebruik van tetracyclines bij mensen gedurende de tandontwikkeling kan de oorzaak zijn van permanente verkleuring van de tanden (geel-grijs-bruin). Deze reactie is frequenter bij langdurig gebruik van het geneesmiddel maar wordt ook gemeld na herhaalde korte kuren. Glazuurhypoplasie is ook gemeld. Net als andere tetracyclines vormt doxycycline een stabiel calciumcomplex in botvormend weefsel. Een afname van de groei van de fibula is geobserveerd bij te vroeg geboren en die orale tetracycline kregen in doses van 25 mg/kg om de 6 uur. Deze reactie is reversibel gebleken wanneer het geneesmiddel werd stopgezet.

In het geval van een ernstige acute overgevoeligheidsreactie (bijv. anafylaxie), moet de behandeling met Efracea onmiddellijk worden gestaakt en moeten de gebruikelijke spoedeisende maatregelen worden genomen (bijv. toediening van antihistaminica, corticosteroïden, sympathomimetica en, zonodig, kunstmatige beademing).

Bij sommige patiënten met spirocheet-infecties kan kort na de start van de behandeling met doxycycline een Jarisch-Herxheimer-reactie optreden. Patiënten moeten worden gerustgesteld dat dit een meestal zelfbeperkende reactie is als gevolg van de behandeling van spirocheet-infecties met antibiotica.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

De drukinkt op de capsule, bevat Allura Red AC aluminium lak (E129), welke allergische reacties kan veroorzaken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De onderstaande aanbevelingen over de potentiële interacties tussen doxycycline en andere medicinale producten zijn meer gebaseerd op ervaring met de grotere doses meestal gebruikt in antimicrobiële formuleringen van doxycycline dan met Efracea. Momenteel zijn er echter te weinig gegevens beschikbaar om met zekerheid te stellen dat de beschreven interacties met grotere doses doxycycline niet met Efracea voorkomen.

### Interacties met doxycycline

De resorptie van doxycycline uit het maagdarmkanaal kan worden geremd door bi- of tri-valente ionen zoals aluminium, zink, calcium (zoals in melk, zuivel en calciumhoudende vruchtensappen), door magnesium (bijvoorbeeld in antacida) of door ijzerpreparaten, geactiveerde kool, colestyramine, bismutchelaten en sucralfaat. Daarom dienen dergelijke geneesmiddelen of voedingsmiddelen na een periode van 2 tot 3 uur na ingestie van doxycycline te worden ingenomen.

Geneesmiddelen die de gastrische pH verhogen kunnen de resorptie van doxycycline verminderen en moeten ten minste 2 uur na doxycycline worden ingenomen.

Quinapril kan de resorptie van doxycycline verminderen door het hoge gehalte aan magnesium in quinapriltabletten.

Rifampicine, barbituraten, carbamazepine, difenylhydantoïne, primidon, fenytoïne en chronisch alcoholmisbruik kunnen de afbraak van doxycycline versnellen vanwege enzyminductie in de lever en zo de halfwaardetijd verkorten. Subtherapeutische doxycyclineconcentraties kunnen het gevolg zijn.

Gemeld wordt dat gelijktijdig gebruik met cyclosporine de halfwaardetijd van doxycycline verkort.

### Interacties met andere geneesmiddelen

#### *Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:*

Wanneer doxycycline wordt toegediend kort vóór, tijdens of na een kuur isotretinoïne, bestaat de mogelijkheid dat potentiëring tussen de geneesmiddelen reversibele verhoging van de intracraniale druk (intracraniale hypertensie) veroorzaakt. Gelijktijdige toediening dient daarom te worden voorkomen.

Bacteriostatische geneesmiddelen met inbegrip van doxycycline kunnen interfereren met de bacteriocide werking van penicilline en beta-lactam-antibiotica. Aanbevolen wordt doxycycline en beta-lactam-antibiotica daarom niet gecombineerd te gebruiken.

#### *Andere interacties:*

Van de combinatie van tetracyclines en methoxyfluraan wordt gemeld dat ze leiden tot fatale niertoxiciteit.

Aangetoond is dat doxycycline het hypoglykemische effect van sulfonylureum orale antidiabetica potentieert. Indien toegediend in combinatie met deze geneesmiddelen moet de bloedglucosespiegel worden gecontroleerd en, indien nodig, de doses sulfonylureum verminderd.

Gebleken is dat doxycycline de plasma-protrombine activiteit vertraagt en zo het effect van anticoagulantia van het type dicoumarol potentiëren. Indien toegediend in combinatie met deze middelen, moeten coagulatieparameters waaronder INR worden gecontroleerd en, zo nodig, de doses anticoagulantia verminderd. De mogelijkheid van een verhoogd risico op bloedingen dient in gedachte te worden gehouden.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Dieronderzoek heeft geen teratogeen effect aangetoond. Bij mensen heeft het gebruik van tetracyclines tijdens een beperkt aantal zwangerschappen tot op heden geen specifieke malformatie aan het licht gebracht.

De toediening van tetracyclines tijdens het tweede en laatste trimester resulteert in blijvende verkleuring van de melktanden van de nakomelingen. Dientengevolge daarvan is doxycycline gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

#### Borstvoeding

Lage gehalten van tetracyclines worden uitgescheiden in de moedermelk. Doxycycline kan slechts gedurende korte tijd door borstvoeding gevende moeders worden gebruikt. Langdurig gebruik van doxycycline kan leiden tot significante absorptie door de zuigeling en is daarom niet aanbevolen vanwege een theoretisch risico van tandverkleuring en verminderde botgroei bij de zuigeling.

#### Vruchtbaarheid

Orale toediening van doxycycline aan mannelijke en vrouwelijke 'Sprague-Dawley' ratten had een negatieve invloed op vruchtbaarheid en de reproductieprestaties (zie rubriek 5.3). Het effect van Efracea op de menselijke vruchtbaarheid is niet gekend.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Efracea heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de pivotal placebogecontroleerde onderzoeken met Efracea bij rosacea, zijn 269 patiënten behandeld met Efracea 40 mg eenmaal daags en 268 patiënten met placebo gedurende 16 weken. Maagdarmbijwerkingen kwamen over het geheel voor bij hogere percentages patiënten op Efracea (13,4%) dan op placebo (8,6%). De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen bij patiënten behandeld met Efracea, dat wil zeggen de bijwerkingen die met  $\geq 3\%$  frequentie voorkwamen bij patiënten op Efracea en met een frequentie van ten minste 1% hoger dan op placebo, waren nasofaryngitis, diarree en hypertensie.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel geeft een lijst met bijwerkingen op Efracea in de pivotal klinische onderzoeken, dat wil zeggen bijwerkingen waarvoor de frequentie op Efracea groter was dan de frequentie op placebo (met  $\geq 1\%$ ). Bijwerkingen gemeld voor tetracycline antibiotica als klasse zijn vermeld onder de tabel.

Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken zijn in Tabel 1 gerangschikt volgens systeem-/orgaanklasse en frequentie waarbij de volgende conventie is gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 - Bijwerkingen\* op Efracea in pivotale placebogecontroleerde studies bij rosacea:

MedDRA systeem/orgaanklasse	Vaak: Frequentie $\geq 1/100$ , $< 1/10$
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis Sinusitis Fungale infectie

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Psychische stoornissen	Angstgevoelens
Zenuwstelselaandoeningen	Sinushoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Abdominale pijn in de bovenbuik, bovenste deel Droge mond
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	Rugpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn
Onderzoeken	Verhoogde ASAT Verhoogde bloeddruk Verhoogde LDH in het bloed Verhoogde bloedglucose

\* Gedefinieerd als ongewenste voorvallen waarvoor de frequentie op Efracea hoger was dan op placebo (ten minste 1%)

Benigne intracranieële hypertensie en hoofdpijn (frequentie niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn gemeld tijdens postmarketing surveillance van Efracea.

De volgende bijwerkingen zijn geobserveerd bij patiënten die tetracyclines kregen:

*Infecties en parasitaire aandoeningen*

Zeer zelden: Anogenitale candidiasis

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zelden: Trombocytopenie, neutropenie, eosinofilie

Zeer zelden: Hemolytische anemie

*Immuunsysteemaandoeningen*

Zelden: Overgevoeligheidsreacties inclusief anafylaxie

Er zijn ook meldingen gemaakt van: Anafylactoïde purpura

*Endocriene aandoeningen*

Zeer zelden: Bruin-zwarte microscopische verkleuring van schildklierweefsel is gemeld bij langdurig gebruik van tetracyclines. Schildklierfunctie is normaal.

*Zenuwstelselaandoeningen*

Zelden: Goedaardige intracranieële hypertensie

Zeer zelden: Uitpuilende fontanel bij zuigelingen

Behandeling dient te worden gestaakt bij aanwijzingen van verhoogde intracranieële druk. Deze aandoeningen verdwenen snel toen het geneesmiddel werd gestaakt.

*Hartaandoeningen*

Zelden: Pericarditis

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Zelden: Misselijkheid, braken, diarree, anorexie

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Zeer zelden: Glossitis, dysfagie, enterocolitis. Oesofagitis en oesofageale ulceratie zijn het meest frequent gemeld bij patiënten die het hyclaat zout in capsulevorm kregen toegediend. De meeste van deze patiënten namen geneesmiddelen vlak voor het naar bed gaan.

### *Lever- en galaandoeningen*

Zelden: Hepatotoxiciteit

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Zelden: Maculopapulaire en erythemateuze uitslag, fotosensitiviteit van de huid, urticaria

Zeer zelden: Exfoliatieve dermatitis, angioneurotisch oedeem

Niet bekend: Foto-onycholyse

### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Zeer zelden: Exacerbatie van systemische lupus erythematosus

### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Zelden: Verhoogd bloed ureum.

Bijwerkingen die typerend zijn de tetracycline klasse geneesmiddelen zijn minder waarschijnlijk tijdens medicatie met Efracea, vanwege de lagere dosering en de relatief lage plasmaspiegels ervan. De arts dient zich echter altijd bewust te zijn van de mogelijkheid van ongewenste voorvallen en dient de patiënten dienovereenkomstig te controleren.

De volgende bijwerking is waargenomen bij patiënten die behandeld werden met doxycycline:

### *Immuunsysteemaandoeningen:*

Frequentie niet bekend: Jarisch-Herxheimer reactie (zie rubriek 4.4)

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

### België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Tot op heden is er geen significante acute toxiciteit gerapporteerd in het geval van een enkele orale inname van een groot aantal therapeutische doses doxycycline. In geval van overdosering is er echter een risico van parenchymateuze hepatische of renale schade en pancreatitis.

### Behandeling

De gebruikelijk dosis Efracea is minder dan de helft van de gebruikelijk doses doxycycline gebruikt voor antimicrobiële therapie. Daarom dient de arts te bedenken dat in veel gevallen overdosering

waarschijnlijk bloedconcentraties doxycycline produceert binnen het therapeutisch bereik voor antimicrobiële behandeling, waarvoor een grote hoeveelheid gegevens over de veiligheid van het geneesmiddel bestaat. In deze gevallen wordt observatie aanbevolen. In gevallen van significante overdosering, dient doxycycline onmiddellijk te worden gestaakt en de gewenste symptomatische maatregelen te worden genomen.

Intestinale resorptie van niet-geresorbeerde doxycycline moet worden geminimaliseerd door toediening van magnesium of calciumzouthoudende antacida om niet-resorbeerbare chelaatcomplexen met doxycycline te produceren. Maagdarmspoeling moet worden overwogen.

Dialyse verandert de serum doxycycline halfwaardetijd niet en zou dus niet nuttig zijn voor de behandeling van gevallen van overdosering.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tetracyclines.  
ATC-code: J01AA02.

#### Werkingsmechanisme:

De pathofysiologie van de inflammatoire laesies van rosacea is deels een manifestatie van een neutrofiel-gemedieerd proces. Aangehouden is dat doxycycline de neutrofiële werking en een aantal pro-inflammatoire reacties remt waaronder reacties geassocieerd met fosfolipase A2, endogene stikstofmonoxide en interleukine-6. De klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend.

#### Farmacodynamische effecten:

De plasmaconcentratie van doxycycline na toediening van Efracea ligt flink onder het niveau vereist voor inhibitie van micro-organismen die gewoonlijk in verband worden gebracht met bacteriële aandoeningen.

In *in vivo* microbiologisch onderzoek met vergelijkbare blootstelling aan het werkzame bestanddeel gedurende 6 tot 18 maanden kon geen enkel effect worden aangetoond op de dominerende bacteriële flora verzameld van de mondholte, huid, darmstelsel en vagina. Het kan echter niet worden uitgesloten dat langdurig gebruik van Efracea kan leiden tot de opkomst van resistente darmbacteriën zoals Enterobacteriaceae en enterokokken, evenals toename resistentiegenen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Efracea is geëvalueerd in twee pivotal gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van 16 weken bij 537 patiënten met rosacea (10 tot 40 papulen en pustulen, en twee of minder nodulen). In beide onderzoeken was de gemiddelde afname van de totale inflammatoire laesietelling significant groter in de Efracea groep dan in de placebo groep:

Tabel 2 - Gemiddelde verandering van baseline tot week 16 in totale inflammatoire laesie telling:

	Studie1		Studie2	
	Efracea 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	Efracea 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Gemiddelde (SD) verandering t.o.v. uitgangswaarde	-11.8 (9.8)	-5.9 (13.9)	-9.5 (9.6)	-4.3 (11.6)
Gemiddeld verschil tussen groepen	-5,9		-5,2	



## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

(95% betrouwbaarheidsgrens)	(-8,9, -2,9)	(-7,7, -2,7)
p-Waarde*	0,0001	< 0,0001

\* p-waarde voor behandelingverschil in verandering ten opzichte van baseline (ANOVA)

### Behandeling met doxycycline 40 mg capsules met gereguleerde afgifte plus ivermectine

Het ANSWER-onderzoek evalueerde de relatieve werkzaamheid van doxycycline 40 mg capsules met gereguleerde afgifte (DMR) in combinatie met Soolantra (IVM) versus IVM plus placebo voor DMR (PBO) bij de behandeling van ernstige rosacea. Het was een 12 weken durend, gerandomiseerd, onderzoeker geblindeerd, gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen van 273 mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 18 jaar en ouder met 20-70 inflammatoire laesies (papels en pustels) in het gezicht en een baseline Investigator Global Assessment-score (IGA) van 4.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de procentuele verandering van het aantal inflammatoire laesies in week 12 ten opzichte van de baseline. Er werd een significant grotere gemiddelde procentuele vermindering van het aantal inflammatoire laesies gezien voor IVM + DMR in vergelijking met IVM + PBO (gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie:  $-80,29 \pm 21,65\%$  vs  $-73,56 \pm 30,52\%$ ;  $p = 0,032$ ).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Doxycycline wordt vrijwel volledig geresorbeerd na orale toediening. Na orale toediening van Efracea waren de gemiddelde piekplasmaconcentraties 510 ng/ml na een enkele dosis en 600 ng/ml bij steady state (Dag 7). Piekplasmaspiegels werden over het algemeen bereikt 2 tot 3 uur na toediening. Gelijktijdige toediening met een vetrijke, eitwitrijke maaltijd met zuivelproducten verminderde de biologische beschikbaarheid (AUC-waarde) van doxycycline van Efracea met circa 20% en verlaagde de piekplasmaspiegel met 43%.

### Distributie

Doxycycline is voor meer dan 90% gebonden aan plasma-eiwitten en heeft een schijnbaar distributievolume van 50 liter.

### Biotransformatie

Belangrijke metabolische routes van doxycycline zijn niet geïdentificeerd maar enzyminducers verkorten de halfwaardetijd van doxycycline.

### Eliminatie

Doxycycline wordt in de urine en feces uitgescheiden als onveranderd werkzaam bestanddeel. Tussen 40% en 60% van een toegediende dosis kan na 92 uur in de urine worden teruggevonden en circa 30% in de feces. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van doxycycline na toediening van Efracea was circa 21 uur na een enkele dosis en circa 23 uur bij steady state.

### Andere speciale populaties

De halfwaardetijd van doxycycline is niet significant veranderd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Doxycycline wordt niet in grote mate geëlimineerd tijdens hemodialyse.

Er is geen informatie over de farmacokinetiek van doxycycline bij patiënten met leverstoornissen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen gezien bij onderzoek met meervoudige dosering bij dieren omvatten hyperpigmentatie van de schildklier en tubulaire degeneratie in de nier. Deze effecten werden gezien bij blootstellingswaarden van 1,5 tot 2 maal hoger dan bij mensen met Efracea in de voorgestelde dosis. De klinisch relevantie van deze bevindingen is nog onbekend.

Doxycycline vertoont geen mutagene werking en geen overtuigende aanwijzingen van clastogene activiteit. In een onderzoek naar carcinogeniciteit bij ratten werden er in goedaardige tumoren van de borstklier (fibroadenoom), uterus (poliep) en schildklier (C-cel adenoom) gezien bij vrouwtjes.

Bij ratten veroorzaakten doses van 50 mg/kg/dag doxycycline een afname in de kracht van de beweging in rechte lijn van het sperma, maar had geen invloed op de vruchtbaarheid bij mannetjes en vrouwtjes, of op de morfologie van het sperma. Bij deze dosis was de systemische blootstelling gezien bij ratten waarschijnlijk circa 4 maal groter dan bij mensen die de aanbevolen dosis Efracea innamen. Bij doses groter dan 50 mg/kg/dag werden bij ratten vruchtbaarheid en reproductieprestaties negatief beïnvloed. Een onderzoek naar peri-/postnatale toxiciteit bij ratten toonde geen significante effecten bij therapeutisch relevante doses. Bekend is dat doxycycline door de placenta gaat en uit gegevens uit de literatuur blijkt dat tetracyclines toxische effecten kunnen hebben op de zich ontwikkelende foetus.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Omhulling capsules

Gelatine  
Zwart ijzeroxide  
Rood ijzeroxide  
Geel ijzeroxide  
Titaniumdioxide

#### Drukinkten

Schellak  
Propyleenglycol  
Zwart ijzeroxide  
Indigokarmijn aluminium lak  
Allura Red AC aluminium lak (E129)  
Brilliant Blue FCF aluminium lak  
D & C Yellow No. 10 aluminium lak

#### Capsule-inhoud

Hypromellose  
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1)  
Triethylcitraat  
Talk  
Hypromellose, Titaniumdioxide, Macrogol 400, Geel ijzeroxide, Rood ijzeroxide, Polysorbaat 80  
Suikersferen (maïszetmeel, sucrose)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium /PVC/Aclar blister

Verpakkingseenheden: 56 capsules in 4 strips van 14 elk

28 capsules in 2 strips van 14 elk

14 capsules in 1 strip

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Galderma Benelux B.V.  
Gravinnen van Nassauboulevard 91  
4811 BN Breda  
Nederland

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

België: BE391133  
Nederland: RVG-33759

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

België: Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2010  
Nederland: Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2009

België: Datum van hernieuwing van de vergunning: 25 oktober 2018  
Nederland: Datum van hernieuwing van de vergunning: 5 maart 2019

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Deze samenvatting van de productkenmerken is voor het laatst goedgekeurd in 05/2024.