

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline Sandoz 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is doxycyclinemonohydraat.

Elke tablet bevat 100 mg doxycycline onder de vorm van doxycycline monohydraat.

Hulpstof met bekend effect: ricinusolie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zwak gele tot bruine, ronde, aan beide zijden vlakke tabletten met een breukgleuf aan 1 zijde. De tabletten hebben een diameter van ongeveer 8mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Doxycycline wordt gebruikt voor de behandeling van infecties te wijten aan gevoelige pathogene kiemen bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 8 jaar. Men moet rekening houden met de hoge prevalentie van resistentie bij bepaalde pathogene kiemen: zie rubriek 5.1.

- **Rickettsiosen:** Spotted fever groep (Rocky Mountain spotted fever en andere rickettsiosen verantwoordelijk voor spotted fever), Tyfus en Scrubtyfus-groep
- **Q-koorts**
- **Luchtweginfecties :** atypische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*
- **Infecties van het urogenitaal stelsel**
 - Niet-gecompliceerde urethritis/cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
 - epididymo-orchitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
 - syfilis in geval van penicillineallergie
 - lymphogranuloma venereum
 - acute aandoening van het bekken
- **Gastro-intestinale infecties:** adjuvante behandeling van cholera
- **Lyme-artritis stadium I (met inbegrip van de huidvorm of erythema migrans)**
- **Leptospirose**
- **Papulopustuleuze acne vulgaris**

- **Behandeling en profylaxe van malaria**

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een geschikt gebruik van antibacteriële middelen.

Zoals bij andere antibiotica moet de informatie over de preventie van lokale resistentie en de officiële aanbevelingen aangaande het voorschrijven van antibiotica nagelezen worden vooraleer doxycycline voor te schrijven.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

- Luchtweginfecties: 200 mg de eerste dag (in één enkele inname of in 2 x 100 mg met een interval van 12 uur); de daaropvolgende onderhoudsdosis bedraagt 100 mg per dag gedurende 5 tot 10 dagen
- Urethritis/cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*: 2 x 100 mg per dag gedurende 7 dagen
- Epididymo-orchitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*: 2 x 100 mg per dag gedurende 10 dagen
- Primaire en secundaire syfilis: 2 x 100 mg per dag gedurende 14 dagen
- Lymphogranuloma venereum: 2 x 100 mg per dag gedurende 21 dagen
- Acute aandoening van het bekken: 2 x 100 mg per dag gedurende 10 dagen. Steeds in combinatie met een antibioticum actief tegen *N. gonorrhoeae*, anaëroben, facultatieve Gram-negatieve bacteriën en streptokokken
- Adjuvante behandeling van cholera: 300 mg in een unieke dosis
- Lyme-artritis stadium I (met inbegrip van de huidvorm of erythema migrans): 100-200 mg per dag gedurende 10-20 dagen
- Leptospirose: 2 x 100 mg per dag gedurende 7 dagen
- Papulopustuleuze acne vulgaris: 50 mg per dag tot 12 weken
- Behandeling van malaria veroorzaakt door *P. falciparum*, afkomstig uit gebieden waar chloroquineresistente stammen voorkomen: 200 mg per dag (in een enkele inname of in 2 x 100 mg met een interval van 12 uur) gedurende minstens 7 dagen. Men moet steeds combineren met een snelwerkend schizonticide
- Preventie van malaria: alleen voor gebieden waar chloroquineresistente stammen van *P. falciparum* voorkomen, in geval van intolerantie tegen of contra-indicatie van mefloquine of van de combinatie atovaquone/proguanil, alsook voor reizen van korte duur (< 4 maanden). De dosering bedraagt 100 mg per dag. De profylaxe begint 1 tot 2 dagen voor het vertrek, wordt voortgezet gedurende het verblijf (minder dan 4 maanden) tot 4 weken na het malariagebied te hebben verlaten.
- Rickettsiosen: Spotted fever groep (Rocky Mountain spotted fever en andere rickettsiosen verantwoordelijk voor spotted fever), Tyfus en Scrubtyfus-groep: 100 mg om de 12 uur. Patiënten moeten gedurende ten minste 3 dagen na het verdwijnen van de koorts worden behandeld en tot er klinische verbetering zichtbaar is. Minimale duur van de behandeling is 5-7 dagen.
- Q-koorts: Acuut: 100 mg om de 12 uur gedurende 14 dagen.

Kinderen tussen 8 en 12 jaar (zie rubriek 4.4)

Het gebruik van doxycycline voor de behandeling van acute infecties bij kinderen tussen 8 en 12 jaar moet zorgvuldig worden gerechtvaardigd in situaties waarin er geen andere geneesmiddelen beschikbaar zijn, deze waarschijnlijk niet doeltreffend zullen zijn of gecontra-indiceerd zijn.

Voor kinderen van 45 kg of minder – aanvangsdosis:

Behandeling van acute infecties: Initiële dosis: 4,4 mg/kg (in enkele of 2 verdeelde doses) met onderhoudsdosis: 2,2 mg/kg (in enkele of 2 verdeelde doses). Bij de behandeling van meer ernstige infecties, moet maximaal 4,4 mg/kg worden gegeven doorheen de behandeling.

Rickettsiosen: Spotted fever groep (Rocky Mountain spotted fever en andere rickettsiosen verantwoordelijk voor spotted fever), Tyfus en Scrubtyfus-groep: 2.2 mg/kg tweemaal per dag. Patiënten moeten gedurende ten minste 3 dagen na het verdwijnen van de koorts worden gevolgd. Minimale duur van de behandeling is 5-7 dagen.

Behandeling van malaria: 4 mg/kg (hetzij in één enkele inname, hetzij in twee innamen met een interval van 12 uur) de eerste dag, gevolgd door 2 mg/kg (in één enkele inname of in twee gefractioneerde innamen) gedurende minstens 6 dagen. Men dient steeds te combineren met een snelwerkend schizonticide.

Profylaxe van malaria: 2 mg/kg in één enkele inname per dag. De profylaxe begint 1 tot 2 dagen voor het vertrek, wordt voortgezet gedurende het verblijf (minder dan 4 maanden) tot 4 weken na het malariagebied te hebben verlaten.

Voor kinderen van meer dan 45 kg - dosering voor volwassenen moet worden toegediend bij de behandeling van acute infecties en de behandeling van malaria en profylaxe van malaria en de behandeling van rickettsiosen.

Kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 8 jaar.

Doxycycline mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar als gevolg van het risico op verkleuring van de tanden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Dosering in geval van nierinsufficiëntie

Voor patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis niet aangepast worden.

De huidige studies tonen aan dat de toediening van doxycycline in de gebruikelijke aanbevolen dosissen geen aanleiding geeft tot een overmatige accumulatie van dit antibioticum bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Gebruik bij dialysepatiënten

Hemodialyse en peritoneale dialyse veranderen de serumhalfwaardetijd van doxycycline niet.

Dosering in geval van leverinsufficiëntie

Doxycycline moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Om het risico op irritatie en ulceratie van de slokdarm te verminderen is de toediening van een adequate hoeveelheid vloeistof (100 ml of een half glas) met de tablet- of capsulevormen van de geneesmiddelen van de klasse der tetracyclines aanbevolen. Men moet minstens 30 minuten wachten alvorens te gaan liggen. De tabletten kunnen ook in ongeveer 50 ml water opgelost worden.

In geval van maagirritatie kunnen melk of voedsel gebruikt worden zonder de absorptie van het geneesmiddel te schaden. Studies toonden aan dat de absorptie van doxycycline niet significant gewijzigd wordt door de gelijktijdige inname van voedsel. Melk en melkproducten blijken de absorptie van oraal doxycycline minder te beïnvloeden dan de absorptie van tetracycline.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor doxycycline of een ander tetracycline of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een reeds bestaand slokdarmletsel.
- Doxycycline Sandoz mag niet toegediend worden aan pediatrische patiënten van 8 jaar of jonger, behalve bij ernstige of levensbedreigende pathologieën, wanneer de voordelen naar verwachting

opwegen tegen de risico's, vooral wanneer geen alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubriek 4.4).

- Doxycycline Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens het 2^e en 3^e trimester van de zwangerschap en de borstvoeding tenzij in geval van levensbedreigende pathologieën (bv. Rickettsiosen zoals Rocky Mountain spotted fever), wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's – en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

In elk geval, gebruik van doxycycline tijdens de zwangerschap is niet aanbevolen en zou enkel voorgeschreven dienen te worden als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is, en de behandelingsduur zou zo kort mogelijk moeten zijn.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gevalen van oesofagitis en oesofageale ulceraties zijn waargenomen bij patiënten, die onder de vorm van capsules en tabletten geneesmiddelen nemen uit de klasse van de tetracyclines, inclusief doxycycline. De meeste van deze patiënten namen hun geneesmiddelen onmiddellijk voor het slapengaan of met een onvoldoende hoeveelheid vloeistof.

Patiënten dienen de instructies te krijgen om doxycycline met een voldoende hoeveelheid water (minstens 100 ml) in te nemen, rechtop te blijven (30 minuten wachten alvorens te gaan liggen) en dit geneesmiddel niet in te nemen voor het slapengaan (zie rubriek 4.2). Indien er zich symptomen zoals dyspepsie of retrosternale pijn voordoen, moet men overwegen de inname van het geneesmiddel te staken en de oorsprong van de symptomen te achterhalen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van slokdarmreflux.

Gevalen van pseudomembraneuze colitis zijn waargenomen met bijna alle antibacteriële geneesmiddelen, waaronder doxycycline: ofschoon sommige gevallen van lichte ernst waren, waren andere gevallen levensbedreigend. De symptomen kunnen bestaan uit: overvloedige waterige (soms bloederige) diarree, ernstige buikpijn en buikkrampen, misselijkheid, dehydratie, koorts.

Zonder behandeling kunnen deze symptomen aanleiding geven tot peritonitis, shock en een toxisch megacolon.

Een colitis geassocieerd met de antibiotische therapie kan optreden gedurende de behandeling of binnen de 2 maanden volgend op het einde van de behandeling. Het gebruik van darmperistaltiek-remmers is gecontra-indiceerd. Een zorgvuldige anamnese is nodig om het verband tussen de antibiotische therapie en het optreden van diarree vast te stellen.

De toediening van antibiotica kan occasioneel de vermenigvuldiging van niet-gevoelige micro-organismen in de hand werken, met inbegrip van schimmels zoals *Candida*. De symptomen kunnen frequente episoden van vaginitis, witte vloed of jeuk omvatten. Indien zich een superinfectie met opportunistische pathogenen voordoet, dient de behandeling te worden stopgezet en vervangen door een adequate therapie.

Het anti-anabole effect van de tetracyclines kan het bloedureumstikstof doen toenemen. De huidige klinische ervaring toont aan dat dit fenomeen niet te vrezen is met doxycycline bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Doxycycline Sandoz moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met leverinsufficiëntie. Er zijn zeldzame gevallen van leverdisfunctie gesignaleerd; zij waren te wijten aan de orale en parenterale toediening van tetracyclines, waaronder doxycycline.

Bij langdurige behandeling is een regelmatige controle van de organische functies noodzakelijk door middel van laboratoriumproeven, meer bepaald hematopoïetische, renale en hepatische functieproeven.

Ernstige huidreacties, zoals exfoliatieve dermatitis, polymorf erytheem, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij patiënten die doxycycline kregen (zie rubriek 4.8). Als zich ernstige huidreacties voordoen, dient doxycycline onmiddellijk te worden gestaakt en vervangen door een geschikte behandeling.

Bepaalde personen behandeld met tetracyclines, waaronder doxycycline, vertoonden een fotosensibiliteit die zich manifesteerde in de vorm van overmatige epidermale reacties op zonnestralen. Het risico op fototoxiciteit kan hoger zijn bij personen onder langdurige behandeling (profylaxe van malaria, behandeling van acne), vooral bij grotere lichtintensiteit zoals in de tropen. Een zonnecrème of een zonnebrandcrème met een totale bescherming dienen te worden overwogen. Patiënten die waarschijnlijk aan direct zonlicht of ultraviolette straling zullen worden blootgesteld, dienen ervan in kennis te worden gesteld dat een dergelijke reactie kan voorkomen met de tetracyclines. De behandeling dient bij de eerste tekens van erytheem te worden stopgezet.

Foto-onycholyse werd ook gemeld bij patiënten die doxycycline ontvingen (zie rubriek 4.8).

De behandeling van een geslachtsziekte vereist gepaste diagnostische procedures. Patiënten die doxycycline nemen voor de behandeling van een seksueel overdraagbare ziekte lopen een risico om nog andere seksueel overdraagbare infecties op te lopen. Een goed beheer en de controle van deze patiënten is aanbevolen.

Ofschoon doxycycline niet gedegrademd wordt tot toxische epianhydroderivaten, zoals gemeld werd voor andere tetracyclines, moet het gebruik van vervallen tabletten worden vermeden.

Doxycycline Sandoz moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten die anesthesie met methoxyfluraan ondergaan (zie rubriek 4.5).

Tetracyclines kunnen een exacerbatie van systemische lupus erythematosus (SLE) uitlokken (zie rubriek 4.8).

Omdat er een kans is op zwakke neuromusculaire blokkade, moet men voorzichtig zijn met de toediening van tetracyclines aan patiënten met myasthenia gravis.

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.

Goedaardige intracraniale hypertensie

Uitpuilende fontanellen bij zuigelingen zijn gemeld bij personen die tetracyclines ontvingen. Goedaardige intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) werd geassocieerd met het gebruik van tetracyclines waaronder doxycycline (zie rubriek 4.8). Dit kan gepaard gaan met de volgende symptomen: hoofdpijn, wazig zien, dubbel zien, visueel verlies, misselijkheid, braken, tinnitus, retrobulbaire pijn, fotopsie. Papiloedeem kan worden bevestigd met fundoscopie. Goedaardige intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) is meestal van voorbijgaande aard na stopzetting van de behandeling, maar er zijn gevallen gemeld van permanent zichtverlies na goedaardige intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) met tetracyclines waaronder doxycycline. Als er zich visuele stoornissen voordoen tijdens de behandeling, is een onmiddellijke oftalmologische evaluatie nodig. Aangezien de intracraniale druk verhoogd kan blijven gedurende verschillende weken na stopzetting van het geneesmiddel, moeten patiënten gevolgd worden tot ze stabiel zijn. Gelijktijdige toediening van isotretinoïne of andere systemische retinoïden en doxycycline moet vermeden worden aangezien geweten is dat ook isotretinoïne goedaardige intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) uitlokt (zie rubriek 4.5).

Er zijn meldingen geweest van porfyrie bij patiënten die tetracyclines ontvingen.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van geneesmiddelen uit de klasse van tetracycline tijdens de ontwikkeling van de tanden (tweede helft van de zwangerschap; zuigelingen en kinderen tot 8 jaar) kan permanente verkleuring van de tanden veroorzaken (geel-grijs-bruin). Deze bijwerking komt vaker voor tijdens langdurig gebruik van de geneesmiddelen, maar werd waargenomen na herhaaldelijke korte kuren. Er werd ook melding gemaakt van hypoplasie van het tandglazuur. Gebruik doxycycline bij pediatriese patiënten jonger dan 8 jaar alleen wanneer verwacht wordt dat de mogelijke voordelen zullen opwegen tegen de risico's bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen (bv. Rocky Mountain spotted fever), alleen wanneer er geen adequate alternatieve behandelingen zijn (zie rubriek 4.3).

Hoewel het risico van permanente vlekken op de tanden zeldzaam is bij kinderen van 8 jaar tot jonger dan 12 jaar, moet het gebruik van doxycycline zorgvuldig worden gerechtvaardigd in situaties waarin er geen andere geneesmiddelen beschikbaar zijn, deze waarschijnlijk niet doeltreffend zullen zijn of gecontra-indiceerd zijn.

Doxycycline Sandoz bevat ricinusolie en natrium

Dit geneesmiddel bevat ricinusolie, dit kan maagklachten en diarree veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een verlenging van de protrombinetijd is gemeld bij bepaalde patiënten behandeld met warfarine en doxycycline. Een vermindering van de plasmaprotrombine-activiteit is waargenomen bij gebruik van tetracyclinen; het is bijgevolg soms noodzakelijk om bij patiënten behandeld met cumarineantistollingsmiddelen de dosis van deze laatste te verminderen.

Aangezien bacteriostatica de bactericide werking van bètalactams kunnen belemmeren, is het aanbevolen om de concomitante toediening van doxycycline en bètalactams te vermijden.

Antacida die aluminium, calcium of magnesium bevatten of andere geneesmiddelen die deze of andere kationen bevatten (zoals strontiumranelaat), alsook bismuthzouten, verminderen de absorptie van doxycycline en zijn daarom gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig met dit geneesmiddel worden behandeld.

Ook in geval van gelijktijdige behandeling met ijzerhoudende preparaten, moet tussen de inname van deze stoffen en de toediening van Doxycycline Sandoz tabletten een zo groot mogelijke tijdsspanne in acht genomen worden.

De gelijktijdige inname van fenytoïne, barbituraten, carbamazepine of alcohol vermindert de eliminatiehalfwaardetijd van doxycycline waarvan de therapeutische doeltreffendheid gehandhaafd zal blijven voor zover het in twee giften per dag wordt toegediend.

De doeltreffendheid van een contraceptieve behandeling door oestroprogestativa kan worden verminderd door de gelijktijdige toediening van antibiotica.

Een verhoogde nefrotoxiciteit is vastgesteld bij bepaalde patiënten die tetracyclines toegediend kregen en een anesthesie met methoxyfluraan ondergingen (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig gebruik van isotretinoïne of andere systemische retinoïden en doxycycline moet worden vermeden. In monotherapie zijn deze middelen geassocieerd met goedaardige intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri). (Zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige inname van rifampicine kan de serumconcentratie en bijgevolg de doeltreffendheid van doxycycline verminderen.

De gelijktijdige inname van methotrexaat kan het risico op toxiciteit van methotrexaat verhogen.

Doxycycline kan de plasmaconcentratie van ciclosporine verhogen. Gelijktijdige toediening mag alleen uitgevoerd worden onder het juiste toezicht.

Interacties met de laboratoriumtesten:
De interferentie met de fluorescentietest kan valse stijgingen van de urinaire catecholamineconcentraties teweegbrengen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Gezien de beschikbare klinische gegevens (tetracyclines dringen door tot in de botten en de tanden tijdens de groei, hetgeen een omkeerbare vertraging van de botvorming, een onomkeerbare verkleuring van de tanden en een mogelijk verhoogd risico op cariës kan veroorzaken), is Doxycycline Sandoz echter gecontra-indiceerd tijdens het 2^e en 3^e trimester van de zwangerschap, tenzij in geval van levensbedreigende pathologieën (bv. Rickettsiosen zoals Rocky Mountain spotted fever), wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's - en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubrieken 4.3 en 4.4). In elk geval, gebruik van doxycycline tijdens de zwangerschap is niet aanbevolen en zou enkel voorgeschreven dienen te worden als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is, en de behandelingsduur zou zo kort mogelijk moeten zijn. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Tetracyclines worden in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten bij pasgeborenen/zuigelingen waarschijnlijk zijn.

De concentratie in de moedermelk bedraagt ongeveer 30 tot 40% van de plasmaconcentratie bij de moeder. Doxycycline mag niet toegediend worden gedurende de borstvoeding, tenzij in geval van levensbedreigende pathologieën (bv. Rickettsiosen zoals Rocky Mountain spotted fever) wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's - en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten aangetoond op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten na toediening van doxycycline, de effecten op de mannelijke vruchtbaarheid werden niet bestudeerd (zie rubriek 5.3). Klinische gegevens over de schadelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet beschikbaar.

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

De effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen werden niet bestudeerd. Er bestaan geen elementen die wijzen op een mogelijke beïnvloeding van deze vaardigheden door doxycycline.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 1/100$ tot $<1/10$) zijn: misselijkheid, braken, proliferatie van candidiasis met vaginitis, fotosensitiviteitsreacties en huiduitslag. Ernstige overgevoeligheidsreacties zoals anafylactische shock en DRESS zijn zelden gemeld en kunnen fatale gevolgen hebben.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten behandeld met tetracyclines, waaronder doxycycline. Ze zijn opgenomen per klasse van orgaansysteem en per frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) en zeer zelden ($<1/10000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Ze er vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $<1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $<1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$	Ze er zelden $<1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed en lymfestelsel- aandoeningen				Trombocytopenie, Hemolytische anemie, Neutropenie, Eosinofilie		
Immuunsysteem- aandoeningen				Overgevoeligheid (incl anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, Henoch- Schönleinpurpura, angio-oedeem, verergering van systemische lupus erythematosus (zie rubriek 4.4), dyspnoe, serumziekte, perifeer oedeem, netelroos), Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Jarisch- Herxheimer-reactie (zie rubriek 4.4) ^{a,d}		
Endocriene aandoeningen				Bruin-zwarte microscopische verkleuring van de schildklier		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen				Verminderde eetlust	Hypoglyke mie	Porfyrie
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn		Uitstulping van de fontanel ^f , Goedaardige intracranieële hypertensie (pseudotumor cerebri)		
Evenwichtsorgaan- en oordaandoeningen				Oorsuizen		
Oogaandoeningen				Visuele stoornis ^g		
Hartaandoeningen				Pericarditis, Tachycardie		

Bloedvat-aandoeningen				Aangezichtsroodheid, Hypotensie		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, Braken	Dyspepsie, (maagzuur/gastritis)	Pancreatitis ^a , Pseudomembraneuze colitis, Colitis veroorzaakt door <i>Clostridium difficile</i> , Oesofagale ulcus, Oesofagitis, Enterocolitis, Inflammatoire letsels (met superinfectie door <i>Candida</i>) in de anogenitale streek, Abdominale pijn, Diarree, Dysfagie, Glossitis		Tandverkleuring ^b
Lever- en gal-aandoeningen				Hepatotoxiciteit, Hepatitis, Leverfunctie abnormaal		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Fotosensibiliteitsreactie ^c , huiduitslag, waaronder maculopapuleuze en erythemateuze uitslag		Toxische necrose van de opperhuid, Syndroom van Stevens-Johnson, Polymorf erytheem, Exfoliatieve dermatitis, Foto-onycholyse, Hyperpigmentatie van de huid ^{a,e}		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Arthralgie Myalgie		
Nier- en urineweg-aandoeningen				Bloedureumstikstof verhoogd		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Proliferatie van <i>Candida</i> , waaronder vaginitis, vaginale vloed en vaginale jeuk				

^a Deze bijwerking werd spontaan gemeld tijdens postmarketing surveillance en werd niet waargenomen in klinische onderzoeken. De frequentie is berekend met behulp van de volgende regel: de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de frequentie is kleiner of gelijk aan $3/X$, waarbij X is gelijk aan 3833, het aantal patiënten dat tijdens klinische en epidemiologische onderzoeken aan het geneesmiddel is blootgesteld.

^b Een omkeerbare en oppervlakkige verkleuring van de permanente tanden is gemeld bij gebruik van doxycycline maar de frequentie kan niet worden bepaald aan de hand van beschikbare gegevens.

^c Het fototoxiciteitsrisico is dosisafhankelijk en mogelijk hoger bij personen die langdurig worden behandeld (zie rubriek 4.4).

^d In het kader van spirocheet-infecties behandeld met doxycycline.

^e Bij chronisch gebruik van doxycycline.

^f In combinatie met tetracyclines, waaronder doxycycline, is goedaardige intracraniale hypertensie gemeld met mogelijke symptomen van hoofdpijn, braken, visuele stoornissen, waaronder wazig zien, scotoma, diplopie of permanent verlies van het gezichtsvermogen. Het optreden van klinische symptomen,

waaronder hoofdpijn of visuele stoornissen, zou een mogelijke diagnose van intracranieële hypertensie kunnen suggereren (zie rubriek 4.4).

^g Geassocieerd met goedaardige intracranieële hypertensie (pseudotumor cerebri), zie rubriek 4.4.

Evenals de andere tetracyclines vormt doxycycline een stabiel calciumcomplex in ieder botweefsel in opbouw. Een vermindering van de fibulagroei-snelheid is waargenomen bij prematuren die tetracycline oraal toegediend kregen in dosissen van 25 mg/kg om de 6 uur. Deze reactie bleek reversibel te zijn na stopzetting van de toediening van het middel (zie rubriek 4.4 en 4.6).

De toediening van geneesmiddelen uit de klasse van de tetracyclines gedurende de tandontwikkeling (vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, zuigelingenleeftijd en kinderen tot de leeftijd van 8 jaar) kan een onomkeerbare verkleuring van de tanden (geelachtig, grijsachtig, bruinachtig) teweegbrengen. Deze bijwerking komt meer voor bij langdurige toediening, maar is ook waargenomen na herhaalde korte kuren. Tandemail-hyperplasie is ook gemeld (zie rubriek 4.4 en 4.6).

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Acute overdosering met antibiotica komt zelden voor.

Bij overdosering dient de behandeling te worden gestaakt en moet een symptomatische behandeling in combinatie met een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Omdat doxycycline in hoge concentraties agressief kan werken op de oesophageale mucosa, met mogelijk oesofagitis en oesofagusulcera tot gevolg, wordt het aangeraden om de mond te spoelen met water en water te laten drinken.

Dialyse heeft geen invloed op de serumhalfwaardetijd van het geneesmiddel en is dus waardeloos voor de behandeling van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Doxycyclinemonohydraat is een antibioticum, synthetisch bereid uit oxytetracycline. De chemische naam van dit lichtgele kristallijne poeder is alfa6-deoxy-5-oxytetracycline. Doxycycline heeft een hoge graad van lipoïdoplosbaarheid en een geringe affiniteit voor calciumbinding. Het is zeer stabiel in normaal menselijk serum. Doxycycline wordt niet geïohydrolyseerd tot een epianhydro-vorm.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, ATC-code: J01AA02

Werkingsmechanisme

Doxycycline remt de eiwitsynthese door te binden aan de 30S subeenheid van bacteriële ribosomen. Het beïnvloedt ook de onderdelen van de bacterieachtige eiwitsynthese van subcellulaire plastiden in sommige protozoa. Doxycycline is in de eerste plaats een bacteriostaticum. Doxycycline is werkzaam

tegen een breed scala van Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, waaronder atypische en onontbeerlijke intracellulaire bacteriën (spirochaetes, rickettsia, chlamydia, mollicutes), en sommige protozoa.

Resistentie

Resistentie aan tetracyclines is meestal te wijten aan ribosomale bescherming (door binding van eiwitten die normaal gesproken oplosbaar zijn aan de ribosomen) en effluxmechanismes. Inactivatie van tetracyclines kan voorkomen in sommige organismen zoals *Bacteroides* spp.

Uitersten van gevoeligheidstesten

De uitersten voor de gevoeligheidstesten van de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST - versie 5.0, 2015) worden hieronder weergegeven.

Organismen	MIC-uiterssten (mg/l)	
	Gevoelig ($\leq S$)	Resistent ($R >$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2
<i>Campylobacter jejuni</i> en <i>coli</i>	-- ¹	-- ¹

¹Tetracycline ($S \leq 2$ mg/l; $R > 2$ mg/l) kan gebruikt worden om de gevoeligheid aan doxycycline na te gaan.

Organismen	Zone diameter breakpoints (mm)	
	Gevoelig ($\geq S$)	Resistent ($R <$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	23	20
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-- ^A	-- ^A
<i>Streptococcus</i> Groepen A, B, C, G	23	20
<i>Haemophilus influenzae</i>	-- ^A	-- ^A
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-- ^A	-- ^A
<i>Campylobacter jejuni</i> en <i>coli</i>	-- ¹	-- ¹

^A Isolaten die gevoelig zijn voor tetracycline ($S \leq 25$ mm; $R < 22$ mm) zijn ook gevoelig voor doxycycline, maar sommige die resistent zijn tegen tetracycline kunnen gevoelig zijn voor doxycycline. Tetracyclineresistente isolaten moeten getest worden voor gevoeligheid voor doxycycline met een MIC methode.

¹Tetracycline ($S \geq 30$ mm; $R < 30$ mm) kan gebruikt worden om de gevoeligheid voor doxycycline na te gaan.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De verhouding van de oppervlakte onder de concentratie-tijd curve (AUC) voor het vrij geneesmiddel tot de minimaal inhiberende concentratie (MIC) van het geneesmiddel voor het infecterende organisme (AUC/MIC) is de parameter die het best correleert met de werkzaamheid van doxycycline.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

Werkzaamheid tegen de pathogenen opgelijst onder elke indicatie die in vitro gevoelig waren aan doxycycline is aangetoond in klinische studies.

Luchtweginfecties

Atypische micro-organismen

- *Mycoplasma pneumoniae*

Gram-positieve micro-organismen

- *Streptococcus pneumoniae*

Gram-negatieve micro-organismen

- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

Infecties van het urogenitaal stelsel

Atypische micro-organismen

- *Chlamydia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*

Gram-negatieve micro-organismen

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Treponema pallidum*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Klebsiella granulomatis*

Gram-negatieve en Gram-positieve anaërobe micro-organismen

Huidinfecties

Gram-positieve micro-organismen

- *Propionibacterium acnes*

Gastro-intestinale infecties

Gram-negatieve micro-organismen

- *Vibrio cholera*

Vectorgedragen infecties en zoönosen

Gram-negatieve micro-organismen

- *Borrelia burgdorferi*
- *Leptospira* spp.

Rickettsiae

- *Coxiella burnetii*
- *Orientia tsutsugamuchi*

Protozoa

- *Plasmodium falciparum*

Antibacteriële activiteit tegen andere relevante pathogenen

Klinische werkzaamheid tegen de volgende pathogenen is niet aangetoond alhoewel in vitro studies suggereren dat ze gevoelig zouden zijn voor doxycycline in afwezigheid van verworven resistentiemechanismen.

Gram-positieve micro-organismen

Staphylococcus spp.

Clostridium spp.

Gram-negatieve micro-organismen

Brucella spp.

Andere micro-organismen

Chlamydophila spp.

Andere rickettsia

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Doxycycline wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. Tot nu toe verricht onderzoek wijst erop dat de resorptie van doxycycline in tegenstelling tot die van andere tetracyclines niet noemenswaardig wordt beïnvloed door het innemen van voedsel. Melk en melkproducten blijken de absorptie van oraal doxycycline minder te beïnvloeden dan de absorptie van tetracycline. In aanwezigheid van metalen vormen de tetracyclines biologisch inactieve chelaten. Gelijktijdige toediening met antacida en ijzerpreparaten dient derhalve vermeden te worden.

Na toediening van de gebruikelijke dosering van 200 mg eenmaal per dag gevolgd door 100 mg per dag schommelt de serumspiegel van doxycycline tussen 1,5 en 3 µg/ml. Twee uur na de toediening worden gemiddelde piekserumspiegels van 2,6 tot 3,0 µg/ml waargenomen. Na 24 uur bereiken de gemiddelde concentraties ongeveer 1,5 µg/ml.

De onderstaande tabel geeft de gemiddelde serumconcentraties (µg/ml) na toediening van respectievelijk:

- (1) 100 mg doxycycline om de 12 uur de eerste dag en vervolgens 50 mg om de 12 uur de volgende dagen
- (2) 100 mg doxycycline om de 12 uur de eerste dag en vervolgens 100 mg om de 24 uur de volgende dagen
- (3) 100 mg doxycycline om de 12 uur

Dosering	Serumspiegel (µg/ml) na								
	1u	2u	8u	12u*	24u*	48u*	72u*	96u*	144u*
(1)	1,346	1,440	1,061	0,876	1,250	1,124	N.B.	1,294	1,279
(2)	1,374	1,302	1,027	0,887	1,515	1,042	N.B.	0,711	0,714
(3)	1,413	1,107	0,936	1,005	1,831	N.B.	2,651	N.B.	2,519

* onmiddellijk voor de dosis

N.B.: niet beschikbaar

Distributie

De eiwitbinding van doxycycline bij pH = 7,4 varieert van $89,1 \pm 3,3\%$ (n = 47, dialysemethode) tot $91,1 \pm 4,6\%$ (n = 16, ultracentrifugemethode).

De eliminatiehalfwaardetijd van doxycycline na herhaalde toedieningen bedraagt 18 tot 22 uur.

Het distributievolume als percentage van het lichaamsgewicht is 158, d.w.z. 1,58 l/kg lichaamsgewicht. Evenmin als de andere tetracyclines passeert doxycycline in noemenswaardige hoeveelheden de bloedhersenbarrière.

Na absorptie diffundeert doxycycline snel naar de weefsels.

Biotransformatie

Meestal wordt doxycycline niet in belangrijke mate gebiotransformeerd. Echter in enkele gevallen waar een leverenzym-inductor gelijktijdig met doxycycline werd toegediend, is een verminderde serumhalfwaardetijd vastgesteld.

Eliminatie

Doxycycline wordt gedeeltelijk (ca. 40% van de geresorbeerde dosis) via de nieren in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Het deel van doxycycline dat niet via de nieren wordt uitgescheiden, wordt verondersteld uitgescheiden te worden via de darmmucosa door directe diffusie in het darmlumen, waar het tot een inactief complex aan fecaal materiaal gebonden wordt. Hoewel met de gal slechts een klein percentage van de dosis

wordt uitgescheiden, zijn de concentraties van doxycycline in de gal meestal 5 tot 10 maal hoger dan die in het serum.

De renale uitscheiding van doxycycline bedraagt ongeveer 40% in 72 uur bij normale nierfunctie (creatinineklaring van ongeveer 75 ml/min).

Lineariteit/non-lineariteit

Doxycycline lijkt een lineaire farmacokinetiek te vertonen.

Nierinsufficiëntie

Studies toonden geen significant verschil aan in halfwaardetijd van doxycycline bij individuen met een normale of ernstig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan de renale uitscheiding dalen tot 1-5% in 72 uur (creatinineklaring minder dan 10 ml/min); bij deze laatste groep wordt de intestinale weg van excretie belangrijker en wordt doxycycline zo geëlimineerd.

Hemodialyse heeft geen invloed op de serumhalfwaardetijd van doxycycline.

Leverinsufficiëntie

Er werden geen farmacokinetische studies uitgevoerd in patiënten met leverinsufficiëntie.

Oudere patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over farmacokinetische parameters in oudere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen bewijzen van een effect op de vruchtbaarheid gevonden in een studie waarbij vrouwelijke ratten doxycycline toegediend kregen voor het paren, tijdens de dracht en lactatieperiode aan dosissen gelijk aan 8 keer de menselijke dosis op basis van mg/m². Het effect op de mannelijke vruchtbaarheid werd niet nagegaan.

Er werden geen dierstudies op lange termijn uitgevoerd om het carcinogeen vermogen van doxycycline te evalueren. Wel werden er tekens van oncogene activiteit waargenomen bij ratten in studies die gelijkaardige antibiotica gebruikten, namelijk oxytetracycline (tumoren van de bijnieren en de hypofyse) en minocycline (tumoren van de schildklier).

Zo ook, ofschoon er geen mutageniteitsstudies werden uitgevoerd met doxycycline, werden er positieve resultaten geregistreerd in in vitro proeven op zoogdiercellen bij gebruik van gelijkaardige antibiotica (tetracycline, oxytetracycline).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose
Magnesiumstearaat
Natriumcarboxymethylzetmeel
Polyvinylpyrrolidon
Ricinusolie
Siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 10 tabletten in PP/Aluminium blisterverpakking met 10 tabletten. Unit dose.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE209824 (PP/Alu blisterverpakking)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2000

Datum van laatste verlenging: 8 mei 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 01/2024