

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxylets 100 mg, harde capsules

Doxylets 200 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doxycyclinehydraat (= 100 of 200 mg doxycycline basis).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule van Doxylets 100 mg bevat 6.02 mg lactosemonohydraat en 21,38 mg tarwezetmeel.

Elke capsule van Doxylets 200 mg bevat 12.04 mg lactosemonohydraat en 42,76 mg tarwezetmeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules gevuld met 100 of 200 mg doxycycline basis in omhulde microgranulen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Doxycycline wordt gebruikt voor de behandeling van infecties te wijten aan gevoelige pathogene kiemen. Men moet rekening houden met de hoge prevalentie van resistentie bij bepaalde pathogene kiemen: zie rubriek 5.1.

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

- **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
- **Vlektyfus**
- **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**

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen van 12 jaar tot jonger dan 18 jaar

De gebruikelijke dosis van Doxylets voor de behandeling van acute infecties bij volwassenen en kinderen van 12 jaar tot jonger dan 18 jaar is 200 mg op de eerste dag (toegediend in een enkele of verdeelde dosissen) gevolgd door een onderhoudsdosis van 100 mg per dag. Bij de behandeling van ernstiger infecties dient gedurende de gehele behandeling een dosis van 200 mg/dag te worden toegediend.

- 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
- Vlektyfus: unieke dosis van 100 mg of 200 mg
- 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

Pediatrische patiënten

Kinderen van 8 jaar tot jonger dan 12 jaar (rubriek 4.4)

Het gebruik van doxycycline voor de behandeling van acute infecties bij kinderen van 8 jaar tot jonger dan 12 jaar moet zorgvuldig worden verantwoord in situaties waarin andere geneesmiddelen niet beschikbaar zijn, waarschijnlijk niet effectief zijn of gecontra-indiceerd zijn.

In dergelijke omstandigheden, zijn de dosissen voor de behandeling van acute infecties:

Voor kinderen van 45 kg of minder

Startdosering: 4,4 mg/kg (in een enkele of twee verdeelde dosissen) met onderhoudsdosis: 2,2 mg/kg (in een enkele of twee verdeelde dosissen). Bij het behandelen van ernstigere infecties, dient gedurende de gehele behandeling tot 4,4 mg/kg te worden gegeven.

Voor kinderen van meer dan 45 kg

De dosis toegediend aan volwassenen moet worden gebruikt.

Vanaf de geboorte tot kinderen jonger dan 8 jaar

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

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 tetracyclinen aanbevolen. Men moet minstens 30 minuten wachten alvorens te gaan liggen.

In geval van maagirritatie kunnen melk of voedsel gebruikt worden zonder de absorptie van het geneesmiddel te schaden. De 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.

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.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor doxycycline of voor één van de tetracyclines of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een reeds bestaand slokdarmletsel.
- Zwangerschap: Doxylets is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Het lijkt erop dat de risico's die gepaard gaan met het gebruik van tetracyclines tijdens de zwangerschap voornamelijk te wijten zijn aan de effecten op de tanden en de ontwikkeling van het skelet (zie [rubriek 4.4](#) over het gebruik tijdens de tandontwikkeling).
- Moeders die borstvoeding geven: tetracyclines worden uitgescheiden in de moedermelk en zijn daarom gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven (zie [rubriek 4.4](#) over het gebruik tijdens de tandontwikkeling).
- Behoudens ander advies van de arts mag Doxylets niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 8 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen ter hoogte van de slokdarm (oesofagitis en ulceraties), soms ernstige, zijn gemeld met doxycycline. De patiënten moeten het geneesmiddel innemen met een voldoende hoeveelheid vloeistof en 30 minuten wachten alvorens te gaan liggen (zie rubriek “4.2 Dosering en wijze van toediening”). Indien er zich symptomen zoals dysfagie en 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.

Gevallen 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 antibiotherapie kan optreden gedurende of in de 2 tot 3 weken volgend op de doxycyclinebehandeling.

Deze diagnose moet dus overwogen worden bij de patiënten die diarree ontwikkelen na de toediening van antibacteriële geneesmiddelen. De diagnose van colitis geassocieerd met de antibiotherapie is over het algemeen gebaseerd op de klinische symptomen. Ze kan bevestigd worden door het

endoscopisch aantonen van een pseudomembraneuze colitis of door het aantonen van *Clostridium difficile* en toxinen in de stoelgang.

In dit geval moet de doxycyclinebehandeling gestaakt worden en moet een gepaste behandeling ingesteld worden.

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 antianabole 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.

Er zijn zeldzame gevallen van leverdisfunctie gesignaleerd; zij waren te wijten aan de orale en parenterale toediening van tetracyclinen, 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.

Bepaalde personen behandeld met tetracyclinen, 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. 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 tetracyclinen. De behandeling dient bij de eerste tekens van erytheem te worden stopgezet.

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 cumarine-antistollingsmiddelen de dosis van deze laatste te verminderen.

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

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.

Pediatrische populatie

De toediening van geneesmiddelen uit de klasse van de tetracyclines gedurende de tandontwikkeling (tijdens de tweede helft van de zwangerschap, de neonatale periode en bij 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-hypoplasie is ook gemeld. Gebruik doxycycline bij kinderen jonger dan 8 jaar alleen als verwacht wordt dat de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen (bv. Rocky Mountain spotted fever), alleen als er geen adequate alternatieve therapieën zijn.

Hoewel het risico op permanente tandkleuring zeldzaam is bij kinderen van 8 jaar tot jonger dan 12 jaar, moet het gebruik van doxycycline zorgvuldig worden gerechtvaardigd in situaties waarin andere geneesmiddelen niet beschikbaar zijn, waarschijnlijk niet effectief zijn of gecontra-indiceerd zijn.

Hulpstoffen

Doxylets bevat lactose. Patiënten met een zeldzaam erfelijk probleem zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactase-insufficiëntie of malabsorptie van glucose-galactose mogen dit geneesmiddel niet nemen.

Doxylets bevat tarwezetmeel. Het is geschikt voor mensen met coeliakie. Patiënten met een overgevoeligheid voor tarwe (anders dan coeliakie) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 cumarine-antistollingsmiddelen 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 kationen bevatten, 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 Doxylets harde capsules 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.

Een verhoogde nefrotoxiciteit is vastgesteld bij bepaalde patiënten die tetracyclinen toegediend kregen en een anesthesie met methoxyfluraan ondergingen.

Isotretinoïne mag niet tegelijkertijd met een tetracycline worden toegediend.

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.

Interacties met de laboratoriumtesten:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan onvoldoende gegevens over het gebruik van doxycycline bij zwangere vrouwen om de eventuele schadelijkheid ervan te evalueren.

De bij de foetus waargenomen bloedconcentratie bedraagt 30% van de bij de moeder waargenomen bloedconcentratie.

De tetracyclines penetreren in de botten en de tanden tijdens de groei, wat aanleiding kan geven tot een omkeerbare vertraging van de botgroei, een onomkeerbare verkleuring van de tanden en eventueel een verhoogd risico op cariës.

Borstvoeding

Tetracyclines zijn aanwezig in de moedermelk na toediening van een van deze derivaten. De concentratie in de moedermelk bedraagt ongeveer 30 tot 40% van de plasmaconcentratie bij de moeder. Doxycycline wordt niet toegediend gedurende de borstvoeding.

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 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 ($\geq 1/10000, < 1/1000$)
- zeer zelden ($< 1/10000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA-klasse van orgaansysteem	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie en eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische shock, anafylaxie, anafylactoïde reacties, anafylactoïde purpura, angioneurotisch oedeem, acute opstoot van systemische lupus erythematosus, dyspnoe, serumziekte, perifeer oedeem en netelkoorts
	Niet bekend	Jarisch-Herxheimer-reactie (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen	Zelden	Wijziging van de kleur van de schildklier, waarneembaar onder de microscoop (bruin-zwart).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Anorexie
	Zeer zelden	Hypoglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn
	Zelden	Bombering van de fontanellen bij pasgeborenen en goedaardige intracraniale hypertensie bij volwassenen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Oorsuizen
Hartaandoeningen	Zelden	Pericarditis, tachycardie
Bloedvataandoeningen	Zelden	Aangezichtsroodheid, hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken
	Soms	Diarree, glossitis
	Zelden	Buikpijn, dysfagie, dyspepsie, enterocolitis, pseudomembraneuze colitis, diarree veroorzaakt door <i>Clostridium. difficile</i> en inflammatoire letsels (met superinfectie door <i>Candida</i>) in de anogenitale streek. Oesofagitis en slokdarmulceraties zijn waargenomen tijdens de inname van het geneesmiddel in de vorm van capsules en tabletten.
Niet bekend	Tandverkleuring ^a	
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Leverdisfunctie, hepatitis.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huidreacties van fotosensibiliteit
	Soms	Huiduitslag waaronder maculopapuleuze en erythematuze uitslag
	Zelden	Polymorf erytheem, exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische necrose van de opperhuid
	Zeer zelden	Foto-onycholyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Artralgie en myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Proliferatie van <i>Candida</i> , namelijk vaginitis, vaginale vloed en vaginale jeuk

Onderzoeken	Zelden	Toename van bloedureumstikstof
a. Omkeerbare en oppervlakkige verkleuring van permanente tanden is gemeld bij het gebruik van doxycycline, maar de frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens		

Evenals de andere tetracyclinen vormt doxycycline een stabiel calciumcomplex in ieder botweefsel in opbouw. Een vermindering van de fibulagroeiensnelheid is waargenomen bij prematuren die tetracycline 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.

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-hypoplasie is ook gemeld.

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 het nationale meldsysteem.

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Website: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Overdosering

Bij overdosering dient de behandeling te worden gestaakt en moet een symptomatische behandeling in combinatie met een ondersteunende behandeling worden ingesteld. 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 alfa-6-deoxy-5-oxytetracycline. Doxycycline heeft een hoge graad van lipoidoplosbaarheid en een geringe affiniteit voor calciumbinding. Het is zeer stabiel in normaal menselijk serum. Doxycycline wordt niet gedegrademd tot een epianhydro-vorm.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Doxycycline is in de eerste plaats een bacteriostaticum; het oefent zijn antimicrobieel effect - naar men aanneemt - uit door remming van de eiwitsynthese. Doxycycline is werkzaam tegen een brede scala van Gram-positieve en Gram-negatieve organismen.

Microbiologie

Kritieke concentraties:

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

Species		Gevoelig	Resistent
Enterobacteriën	Doxycycline	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	Doxycycline	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	Doxycycline	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Haemophilus</i> spp.	Tetracycline*	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tetracycline*	≤ 0,25 mg/l	≥ 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Tetracycline*	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
Niet-pneumokokken streptokokken	Tetracycline*	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Vibrio cholerae</i>	Tetracycline*	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l

*Deze waarden gelden ook voor doxycycline

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Species		Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tetracycline*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	Tetracycline*	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

*Deze waarden gelden ook voor doxycycline

Antibacterieel spectrum

De prevalentie van de resistentie kan variëren in functie van de geografie en van de tijd voor bepaalde species. Het is dus nuttig om informatie te hebben over de prevalentie van de lokale resistentie, in het bijzonder voor de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig is het wenselijk om gespecialiseerd advies te vragen, vooral wanneer het nut van het geneesmiddel bij bepaalde infecties in vraag kan gesteld worden wegens het prevalentieniveau van de lokale resistentie. Deze gegevens kunnen slechts een aanwijzing geven over de waarschijnlijke gevoeligheid van een bacteriestam voor doxycycline. Kruisresistentie is regel voor de groep van de tetracyclinen.

Gewoonlijk gevoelige species*
Gram-negatieve aëroben <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Vibrio cholerae</i>
Anaëroben <i>Propionibacterium acnes</i>
Andere

Chlamydia trachomatis
Leptospira spp.
Mycoplasma pneumoniae
Rickettsia spp.
Treponema pallidum

*Beschouwd als gevoelig volgens de literatuur en de therapeutische aanbevelingen

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 tetracyclinen niet noemenswaard 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 tetracyclinen 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								
	1 u	2 u	8 u	12 u*	24 u*	48 u*	72 u*	96 u*	144 u*
(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 tetracyclinen 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. Studies toonden geen significant verschil aan in halfwaardetijd van doxycycline bij individuen met een normale of ernstig verminderde nierfunctie. De renale uitscheiding van doxycycline bedraagt ongeveer 40% in 72 uur bij normale nierfunctie (creatinineklaring van ongeveer 75 ml/min). 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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).

De orale toediening van doxycycline in een dosis van 250 mg/kg/dag had geen merkbare effecten op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten. Er werden geen studies uitgevoerd naar de mogelijke effecten van doxycycline op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

- Lactose
- Tarwezetmeel
- Povidone
- Microkristallijn cellulose
- Ammoniumacrylaat en -methacrylaat copolymer
- Polymethacrylaat
- Diethylphtalaat

- Magnesiumstearaat
- Titaandioxide
- Gelatine.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Doxylets 100 mg

Doos van 10 harde capsules en Unit-dose, elk gevuld met 100 mg doxycycline basis in omhulde microgranulen, verpakt in doordrukstrip (blisterverpakking PVC/Alu).

Doxylets 200 mg

Doos van 10 harde capsules en Unit-dose, elk gevuld met 200 mg doxycycline basis in omhulde microgranulen, verpakt in doordrukstrip (blisterverpakking PVC/Alu).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
B-1080 Brussel
België
Tel: +32 2 411 48 28
Fax: +32 2 412 09 91
e-mail: mailcontact@smb.be

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

Doxylets 100 mg: BE130322
Doxylets 200 mg: BE130277

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

Datum van eerste vergunning: 21/01/1985
Datum van laatste verlenging: 15/01/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2018

Datum van de laatste goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 09/2018