

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Doxycycline 100 mg PCH, omhulde tabletten 100 mg

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Doxycycline 100 mg PCH bevat doxycyclinehydraat overeenkomend met 100 mg doxycycline per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Omhulde tabletten.

Witte, ronde, plat-bol tablet met de inscriptie "φβ" op één zijde en "527" op de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Doxycycline is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen (zie de rubrieken 4.2, 4.3 en 5.1):

- Milde community acquired pneumonie met inbegrip van infecties veroorzaakt door de volgende atypische pathogenen: *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia (Chlamydophila) psittaci*.
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis.
- Ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis of endocervicale infecties bij volwassenen veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*.
- Lymfogranuloma venereum (LGV) inclusief proctocolitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*.
- Acne vulgaris
- Non gonokokken urethritis veroorzaakt door *Ureaplasma urealyticum* en *Mycoplasma genitalium*.
- Syfilis veroorzaakt door *Treponema pallidum*
- Infecties van het maagdarmkanaal veroorzaakt door *Vibrio cholerae* (cholera).
- Lyme borreliose
- Leptospirose
- Brucellose veroorzaakt door *Brucella spp.*
- Q koorts veroorzaakt door *Coxiella burnetti*
- Rickettsioses

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 2**

- Pasteurellose
- Anthrax
- Ooginfecties, veroorzaakt door *chlamydia trachomatis* (trachoom)
- Malaria veroorzaakt door chloroquine-resistente *P. falciparum*
- Malaria profylaxe.

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

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Men dient zich er bewust van te zijn dat de gebruikelijke dosis en toedieningsfrequentie van doxycycline verschilt van die van de andere tetracyclinen. Overschrijding van de aanbevolen dosis kan leiden tot een toegenomen frequentie van bijwerkingen.

##### *Dosering*

##### *Pediatrische patiënten*

Gebruik bij kinderen jonger dan 8 jaar is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Het aanbevolen doseringsschema voor kinderen ouder dan 8 jaar en lichter dan 50 kg is 4 mg/kg lichaamsgewicht (toegediend als een enkele gift) op de eerste dag van de behandeling, gevolgd door 2 mg/kg lichaamsgewicht (in een gift) op de volgende dagen. Voor ernstiger infecties kan tot 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag worden toegediend.

Met Doxycycline 100 mg PCH kan een dosering van minder dan 100 mg (vervolgdosering bij kinderen die minder dan 50 kg wegen) niet gerealiseerd worden. Hiervoor zijn andere doxycycline bevattende geneesmiddelen in de handel.

Voor kinderen zwaarder dan 50 kg dient de volwassen dosering te worden toegepast.

##### *Volwassenen*

De dosering bij volwassenen bedraagt 200 mg de eerste dag van de behandeling. Deze begindosering moet in een keer ingenomen worden. De daaropvolgende dagen 100 mg per dag.

Bij de behandeling van intracellulaire en ernstige infecties dient de dosis te worden verhoogd tot tweemaal 100 mg per dag.

#### **Duur van de behandeling**

Doxycycline dient tot minstens 24 à 48 uur na het verdwijnen van de infectiesymptomen en koorts te worden toegediend.

Bij infecties veroorzaakt door streptokokken dient de behandeling tenminste tot 10 dagen te worden voortgezet om het ontstaan van acuut reuma of glomerulonephritis te voorkomen.

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 3**

**Dosering bij andere specifieke infecties:**

Ongecompliceerde Chlamydia trachomatis urethritis, endocervicale of rectale infecties bij volwassenen;  
Non gonokokken urethritis veroorzaakt door Ureaplasma urealyticum: 200 mg per dag gedurende 7 dagen.

**Primaire en secundaire syfilis:**

200 mg per dag, gedurende tenminste 14 dagen.

**Lymfogranuloma venereum (LGV):**

200 mg gedurende 21 dagen.

**Borrelia infecties** kunnen worden behandeld met 200 mg per dag gedurende 10-21 dagen (vroeg fase van de ziekte) tot 1 maand in geval van latere manifestaties.

**Anthrax:**

- Post expositief profylaxe: 100 mg twee maal per dag gedurende 60 dagen
- Cutane anthrax: 100 mg twee maal per dag gedurende 60 dagen
- Pulmonale/gastro-intestinale anthrax: initieel als onderdeel van combinatie therapie 100 mg twee maal per dag, totale behandelingsduur 60 dagen

**Malaria:**

Behandeling van malaria veroorzaakt door chloroquine-resistentie *P. falciparum*:

- Volwassenen: 200 mg per dag gedurende minstens 7 dagen
- Kinderen > 8 jaar: 2,2 mg/kg 2 maal daags gedurende minstens 7 dagen (maximum dosering 200 mg/dag).

Doxycycline dient altijd in combinatie met een schizonticide gegeven te worden.

Profylaxe:

Kinderen >12 jaar en volwassenen: 100 mg per dag. Starten 1-2 dagen voor vertrek naar malaria endemisch gebied; tijdens verblijf innemen en tot 4 weken na vertrek uit endemisch gebied continueren.

Het verdient aanbeveling bij het voorschrijven van antimalariamiddelen rekening te houden met de richtlijnen, die door het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) in overeenstemming met de richtlijnen van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) zijn uitgevaardigd.

**Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie:**

Onderzoek heeft geen significant verschil in plasma halfwaardetijd van doxycycline (ongeveer 20 uur) aangetoond bij individuen met normale of ernstig verminderde nierfunctie. In geval van een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering derhalve niet noodzakelijk.

**Gebruik bij patiënten met een leverinsufficiëntie en bij oudere patiënten:**

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 4**

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient doxycycline met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

### **Wijze van toediening**

De tabletten dienen met ruime hoeveelheid water of melk of met voedsel ingenomen te worden in een zittende of staande houding, bij voorkeur niet vlak voor het slapen gaan. Dit om oesofagale irritatie te voorkomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere tetracyclinen

Zoals bij alle tetracyclinen dient men doxycycline niet toe te dienen aan kinderen jonger dan 8 jaar (met inbegrip van neonaten) in verband met de inbouw van het tetracyclinemolecuul in groeiend bot en tandweefsel vanwege het risico op beschadiging tijdens de aanleg en een irreversibele verkleuring van het melkgebit en het blijvende gebit (voor kinderen tussen 8 en 12 jaar, zie rubriek 4.4).

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De tandontwikkeling wordt mogelijk nadelig beïnvloed door doxycycline en een irreversibele verkleuring van de tanden kan optreden. Gebruik van doxycycline bij kinderen beneden 8 jaar is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Behandeling van kinderen tussen 8 en 12 jaar met doxycycline dient alleen te worden overwogen wanneer alle andere opties niet effectief of gecontra-indiceerd zijn.

Gevallen van oesofagitis en oesofageale ulceraties zijn gemeld bij patiënten die geneesmiddelen uit de tetracycline-klasse, met inbegrip van doxycycline, in de vorm van een capsule of tablet innamen. Om oesofageale irritatie en ulceratie te voorkomen dient dit geneesmiddel met voldoende vloeistof (water) te worden ingenomen (zie rubriek 4.2). Doxycycline moet rechtop zittend of staand worden doorgeslikt.

Fotosensitiviteit, die zich manifesteert als een overdreven zonnebrandreactie, kan incidenteel voorkomen. Patiënten die mogelijk aan direct zonlicht of ultraviolet licht worden blootgesteld, dienen te worden gewaarschuwd dat de behandeling bij de eerste tekenen van een huiderythem moet worden gestaakt.

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 5**

De anti-anabole werking van de tetracyclinen kan een toename van het bloedureumstikstofgehalte veroorzaken. Onderzoek bij patiënten met een verminderde nierfunctie heeft aangetoond dat dit met doxycycline niet gebeurt.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Doxycycline dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie of bij patiënten die potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken.

Kruisovergevoeligheid en kruisresistentie met andere tetracyclinederivaten komen voor.

Het gebruik van antibiotica kan resulteren in een overmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen, waaronder *Candida*. Als superinfectie wordt vermoed, dient de toepassing van het antibioticum gestaakt te worden en een adequate behandeling te worden ingesteld. Bij ernstige diarree met koorts tijdens de behandeling dient pseudomembraneuze colitis of stafylokokkenenteritis als diagnose te worden overwogen en een geschikte therapie te worden ingesteld. Middelen die de peristaltiek remmen mogen in deze situatie niet worden gebruikt.

Bomberende fontanel als gevolg van (benigne) intracraniële druk is gemeld bij zuigelingen. Het gebruik van doxycycline bij kinderen jonger dan 8 jaar is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Benigne verhoogde intracraniële druk met meningeale prikkeling en papiloedeem zijn bij volwassenen gemeld. Dit kan gepaard gaan met de symptomen hoofdpijn, wazig zien, dubbel zien, misselijkheid, overgeven, pulsatiële tinnitus, duizeligheid, retrobulbaire pijn en fotopsie. Deze verschijnselen zijn reversibel, na staken van de therapie verdwijnen de symptomen binnen enkele dagen of weken.

Tetracyclinen kunnen de bloedstolling beïnvloeden (verlenging van de protrombintijd). Daarom dienen tetracyclinen met terughoudendheid te worden toegediend bij patiënten met een stoornis in de bloedstolling.

Bij langdurige behandeling dient een periodieke laboratoriumcontrole van orgaansystemen te worden gedaan. Dit betreft onder andere onderzoek van de hematopoëtische, de renale, en de leverfunctie. Indien bovennormale waarden gevonden worden, dient de behandeling te worden gestaakt.

Van tetracyclinen is gemeld dat zij, bij langdurige toediening, bruinzwarte microscopische verkleuring van de schildklier veroorzaken. Bij een enkel onderzocht geval zijn geen afwijkingen van de schildklierfunctie gemeld.

Bij langdurige toediening van tetracyclines kan door vernietiging van de vitamine B-producerende bacteriën, vitamine B-deficiëntie voorkomen.

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

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 6**

De absorptie van doxycycline kan worden geremd door vorming van biologisch inactieve chelaten met metaalionen zoals die voorkomen in antacida, in ijzerzouten of in bismutzouten. Gelijktijdige behandeling met aluminium-, calcium-, of magnesiumbevattende antacida, ijzerpreparaten of bismutzouten dient vermeden te worden (dit geldt voor orale preparaten). Ook geactiveerde kool en ionenwisselaars (cholestyramine) kunnen de absorptie van doxycycline verminderen. Daarom dienen deze middelen na een periode van 2 tot 3 uur na inname van doxycycline te worden ingenomen.

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

Middelen die de pH van de maaginhoud verlagen kunnen een nadelige invloed hebben op de absorptie van tetracyclinen die in zuur milieu beter oplosbaar zijn dan in alkalisch milieu.

Aangezien doxycycline een verlenging van de protrombinetijd kan veroorzaken, versterkt het de werking van anticoagulantia bij gelijktijdige toepassing. Verlaging van de dosis van het anticoagulans kan noodzakelijk zijn.

Omdat bacteriostatische geneesmiddelen de bactericide werking van bètalactamantibiotica zoals penicillinen, kunnen belemmeren, wordt aanbevolen om het gelijktijdig gebruik van doxycycline en bètalactamantibiotica te vermijden.

Enzyminductoren zoals rifampicine, barbituraten, carbamazepine, difenylhydantoïne, primidon, fenytoïne en chronisch alcoholmisbruik, kunnen het metabolisme van doxycycline in de lever versnellen en zo de halfwaardetijd verkorten. Subtherapeutische doxycyclineconcentraties kunnen het gevolg zijn. Een verhoging van de dagelijkse dosering van doxycycline dient te worden overwogen.

Bij gelijktijdig gebruik van tetracyclinen en methoxyfluraan is gemeld dat het resulteert in een fatale niertoxiciteit.

Tetracyclinen zijn in verband gebracht met verlaagde plasma-estriolspiegels bij gebruiksters van orale contraceptiva. Dit kan leiden tot doorbraakbloedingen en, in zeldzame gevallen, tot zwangerschap. Gelijktijdig gebruik van tetracyclinen en orale contraceptiva kan leiden tot verminderde betrouwbaarheid van deze contraceptiva.

Doxycycline verhoogt mogelijk de plasmaconcentratie van ciclosporine, dit dient bij gelijktijdig gebruik nauwlettend in de gaten te worden gehouden..

Er is aangetoond dat doxycycline het hypoglykemische effect van sulfonyleureumderivaten potentieert. Bij het gelijktijdig gebruik met deze geneesmiddelen dient de bloedglucosespiegel nauwlettend in de gaten te worden gehouden en, indien nodig, dienen de doses sulfonyleureumderivaat te worden verminderd.

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 7**

Wanneer doxycycline wordt toegediend kort vóór, tijdens, of na een kuur retinoïden (bijvoorbeeld acitrenine, isotretinoïne), bestaat de mogelijkheid dat potentiering tussen de geneesmiddelen reversibele verhoging van de intracranieële druk (intracranieële hypertensie) veroorzaakt. Gelijktijdig gebruik dient daarom te worden vermeden.

Tetracyclinen interfereren bij glucosereacties in de urine.

Laboratoriumtest interacties: valse verhoging van catecholamine spiegels in de urine kunnen optreden als gevolg van interferentie met de fluorescentietest.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Bij mensen heeft het gebruik van doxycycline gedurende het eerste trimester tijdens een groot aantal zwangerschappen tot op heden geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen aan het licht gebracht. De toediening van tetracyclines tijdens het tweede en laatste trimester resulteert in blijvende verkleuring van de melktanden van de nakomelingen en kan de botgroei vertragen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken maar geen teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van doxycycline te vermijden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Doxycycline is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

##### **Borstvoeding**

Gebruik van doxycycline dient vermeden te worden bij borstvoeding gevende moeders. Tetracyclines worden uitgescheiden in de moedermelk; bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde vrouwen zijn effecten zoals tandverkleuring en verminderde botgroei theoretisch mogelijk. Doxycycline kan daarom slechts gedurende korte tijd door borstvoeding gevende moeders worden gebruikt.

##### **Vruchtbaarheid**

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

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

Doxycycline heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het incidenteel optreden van duizeligheid, wazig zien of dubbelzien wordt het besturen van voertuigen en machines ontraden (Zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 8**

Bijwerkingen staan hieronder gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklassen en frequenties. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: *Zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ), *Vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *Soms* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), *Zelden* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), *Zeer zelden* ( $< 1/10.000$ ), *Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten, die een tetracycline toegediend kregen:

***Infecties en parasitaire aandoeningen***

*Vaak*: vaginitis, candidiasis

***Bloed-en lymfestelselaandoeningen***

*Zelden*: hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie, eosinofilie

*Niet bekend*: verlenging van de protrombinetijd (zie rubriek 4.4 en 4.5).

***Immuunsysteemaandoeningen***

*Zeer zelden*: hypersensitiviteitsreactie (met inbegrip van anafylactische shock, anafylaxie, anafylactoïde reactie, anafylactoïde purpura, hypotensie, pericarditis, angioneurotisch oedeem, exacerbatie van lupus erythematosus disseminatus, dyspneu, serumziekte, perifeer oedeem, tachycardie en urticaria).

***Endocriene aandoeningen***

*Zelden*: bruinzwarte verkleuring van de schildklier (bij langdurige toediening, zie rubriek 4.4).

***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

*Zelden*: anorexia.

*Niet bekend*: porfyrie

***Zenuwstelselaandoeningen***

*Soms*: hoofdpijn.

*Zeer zelden*: bomberende fontanel, meningeale prikkeling met papiloedeem (dit kan gepaard gaan met hoofdpijn, wazig zien, dubbel zien, misselijkheid, overgeven, tinnitus, retrobulbaire pijn en fotopsie) (zie rubriek 4.4).

***Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen***

*Zelden*: tinnitus

***Hartaandoeningen***

*Zelden*: pericarditis.

*Niet bekend*: tachycardie.

***Bloedvataandoeningen***

*Niet bekend*: flush



**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 9**

***Maagdarmsstelselaandoeningen***

*Vaak:* misselijkheid, pruritis ani, zwarte tong, stomatitis, anogenitale ontsteking.

*Soms:* braken, diarree, glossitis.

*Zelden:* abdominale pijn, dysfagie, dyspepsie, enterocolitis (incl.. stafylokokken-enteritis), pancreatitis..

*Zeer zelden:* pseudomembraneuze colitis (met overgroei van *Clostridium difficile*, zie rubriek 4.4), buikpijn.

***Lever- en galaandoeningen***

*Zelden:* leverfunctiestoornissen, hepatotoxiciteit met voorbijgaande leverenzymverhogingen, hepatitis, geelzucht, leverfalen.

***Huid- en onderhuidaandoeningen***

*Soms:* maculo-papulaire en erythemateuze uitslag fotosensibiliteit (zie rubriek 4.4).

*Zelden:* erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, urticaria, exfoliatieve dermatitis.

*Niet bekend:* Foto-onycholyse (loslaten van de nagel, dat soms tot het uitvallen van de nagel leidt, na blootstelling aan de zon.

***Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen***

*Vaak:* botontwikkelingsstoornis.

*Zelden:* exacerbatie van lupus erythematosus disseminatus, artralgie, myalgie.

***Nier- en urinewegaandoeningen***

*Zelden:* verhoogd ureumgehalte in het bloed.

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

*Vaak:* tandontwikkelingsstoornis, tandverkleuring (irreversibel), huidirritatie.

*Niet bekend:* hypoplasie van het tandglazuur.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

Leverbeschadiging met symptomen zoals braken, koortsaanvallen, icterus, hematomen, melaena, azotemie, verhoogde transaminasenwaarden, verlenging van de protrombinetijd.

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 10**

Er dient rekening mee gehouden te worden dat bij overdosering etsing en ulceratie van de slokdarm kan ontstaan, gepaard gaande met retrosternale pijn, dysfagie en oesophagitis. Dit wordt veroorzaakt doordat de tabletten in de slokdarm kunnen blijven 'plakken'. Ter vermindering hiervan kan maximaal 200 ml water, kinderen 125 ml water, ingenomen worden. Om verdere slokdarmetsing te voorkomen is het dan ook raadzaam niet te laten braken. Als absorptieverminderende maatregel kan volstaan worden met de toediening van actieve kool en een laxans. Hemodialyse heeft geen invloed op de eliminatie van doxycycline. De behandeling dient symptomatisch te geschieden o.a. door het op peil houden van de vocht-en elektrolyten balans.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmaceutische groep: Antibacterële middelen voor systemisch gebruik, tetracyclinen en gerelateerde middelen, ATC code: J01AA02

#### **Werkingsmechanisme**

Doxycycline remt de bacteriële eiwitsynthese door middel van hechting aan de 30S ribosomale subunit. Doxycycline heelt een bacteriostatische werking tegen een grote verscheidenheid aan Gram positieve en Gram negatieve organismen.

#### **Resistentie mechanisme**

Resistentie is meestal gemedieerd door plasmides of transposons. Het belangrijkste mechanisme is verhoogde uitstroom (efflux) van het tetracycline uit de bacteriecel. Het percentage resistente stammen bij van nature gevoelige species kan aan grote lokale variatie onderhevig zijn.

Bepaalde stammen van *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* en van *Enterococcus faecalis* zijn resistent gebleken voor tetracyclinen. Tetracyclinen dienen dan ook niet te worden toegepast voor streptokokken infecties tenzij het organisme gevoelig is bevonden. Voor infecties van de bovenste luchtwegen veroorzaakt door groep A bèta-hemolytische streptokokken (ook profylaxe van acuut reuma) zijn andere middelen aangewezen.

#### **Kruisresistentie**

Kruisresistentie binnen de groep van tetracyclinen is regel.

#### **Gevoeligheidstesten**

Gebruik makend van gestandaardiseerde methodes voor het bepalen van de MIC waarde, zijn de door de EUCAST vastgestelde criteria voor doxycycline als volgt:

*Staphylococcus spp.*: S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

*Streptococcus* groepen A,B,C,G : S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

*Streptococcus pneumoniae*: S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l *Haemophilus*

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
omhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 09 februari 2015  
Bladzijde : 11

*Haemophilus influenzae*: S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

*Moraxella catarrhalis*: S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

Het voorkomen van resistentie kan zowel geografisch als gedurende het verloop van de tijd variëren voor de geselecteerde micro-organismen. Lokale informatie over verworven resistentie is gewenst, vooral wanneer ernstige infecties behandeld worden. Wanneer de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is dat het gebruik van de doxycycline twijfelachtig is bij sommige infecties, dan kan deskundig advies nodig zijn.

<b>Gewoonlijk gevoelige micro-organismen</b>
<b>Aërobe gram-positieve micro-organismen</b>
- <i>Bacillus cereus</i>
- <i>Bacillus anthracis</i>
- <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Aërobe gram-negatieve micro-organismen</b>
- <i>Brucella spp</i>
- <i>Haemophilus influenzae</i>
- <i>Moraxella catharrhalis</i>
- <i>Vibrio cholerae</i>
- <i>Yersinia pestis</i>
<b>Anderen</b>
- <i>Borrelia burgdorferi</i>
- <i>Bartonella spp.</i>
- <i>Burkholderia pseudomallei</i>
- <i>Chlamydia trachomatis</i>
- <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
- <i>Chlamydophila psittaci</i>
- <i>Coxiella burnetti</i>
- <i>Francisella tularensis</i>
- <i>Leptospira spp.</i>
- <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
- <i>Rickettsia spp.</i>
- <i>Treponema pallidum</i>
- <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Micro-organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen</b>
<b>Aërobe gram-positieve micro-organismen</b>
- <i>Enterococcus spp</i>
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
omhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 09 februari 2015  
Bladzijde : 12

Aërobe gram-negatieve micro-organismen
- <i>Escherichia coli</i>
- <i>Klebsiella spp</i>
- <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobe bacteriën
- <i>Propionibacterium aenes</i>
<b>Inherent resistente micro-organismen</b>
Aërobe gram-negatieve micro-organismen
- <i>Acinetobacter spp.</i>
- <i>Proteus mirabilis</i>
- <i>Proteus vulgaris</i>
- <i>Pseudomonas spp.</i>
- <i>Serratia spp.</i>

### Andere informatie

Een dierexperimentele studie waarin Rhesus apen door middel van inhalatie werden blootgesteld aan anthrax (veroorzaakt door *Bacillus anthracis*) toonde aan dat wanneer deze dieren 1 dag na challenge tweemaal daags gedurende 30 dagen werden behandeld met doxycycline, 9/10 dieren het experiment overleefden. Bij Rhesus apen die werden behandeld met doxycycline + humaan anthrax vaccin op dag 1 en 15 bleken alle 9 dieren het experiment te overleven. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid van doxycycline bij de behandeling van anthrax bij de mens. De behandelend arts wordt verwezen naar de vigerende nationale en/of internationale consensus documenten over de behandeling van anthrax.

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid van doxycycline bij de behandeling van pest (veroorzaakt door *Yersinia pestis*) en tularemie (veroorzaakt door *Francisella tularensis*) bij de mens. De behandelend arts wordt verwezen naar de vigerende nationale en/of internationale consensus documenten over de behandeling van pest en tularemie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Doxycycline wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De absorptie van doxycycline wordt niet noemenswaardig beïnvloed door innemen van voedsel of melk. Bij de gebruikelijke dosering van 200 mg op de eerste dag gevolgd door 100 mg per worden doxycyclineplasmaconcentratie bereikt tussen 1,5 en 3 mg/ml. Gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 2,6 tot 3,0 mg/l worden na 2 uur waargenomen, die afnemen tot circa 1,5 mg/l af na 24 uur.

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 13**

***Distributie***

De eiwitbinding van doxycycline is ongeveer 90%.

Het distributievolume is 1,6 l/kg. Doxycycline diffundeert goed in weefsels, maar passeert de bloed-hersenbarrière slecht. Bij ontstoken meninges neemt de concentratie in de cerebrospinale vloeistof toe.

Stapeling van doxycycline vindt plaats in tandbeen en bot (ook bij een eventuele foetus). Doxycycline passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

De concentratie in foetaal bloed is ongeveer 0,3 maal de concentratie in het moederlijk bloed. De concentratie in amnion vloeistof is ongeveer 0,3 maal de concentratie in moederlijk bloed. De concentratie in de melk bedraagt 30-40% van de serumconcentratie.

***Metabolisme***

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

***Eliminatie***

De plasma eliminatie halfwaardetijd van doxycycline is ongeveer 20 uur. Doxycycline wordt voor meer dan 40% van de geabsorbeerde dosis via de nieren door glomerulaire filtratie uitgescheiden. Daarnaast wordt het via de faeces uitgescheiden, waar het tot een inactief complex aan fecaal materiaal wordt gebonden.

Hoewel met de gal slechts een klein percentage van de dosis wordt uitgescheiden, zijn de concentraties in de gal meestal 5-10 maal hoger dan die in het serum.

**Farmacokinetiek bij speciale populaties**

**Patiënten met een verminderde leverfunctie**

Er zijn geen specifieke farmacokinetische gegevens bekend in patiënten met een verminderde leverfunctie.

**Patiënten met een verminderde nierfunctie**

Uitscheiding van doxycycline door de nieren is ongeveer 40% / 72 uur in personen met een normale nierfunctie. Dit kan verminderd worden tot 1-5% / 72 uur in personen met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min). Studies hebben aangetoond dat er geen significant verschil is in de plasmahalfwaardetijd van doxycycline bij personen met normale en ernstig gestoorde nierfunctie, doordat de verminderde renale eliminatie wordt gecompenseerd door een toename in de intestinale eliminatie.

Hemodialyse heeft geen invloed op de halfwaardetijd van doxycycline.

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 14**

### **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 rond de therapeutische blootstelling bij de mens. De klinisch relevantie van deze bevindingen is nog onbekend.

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

Bij ratten veroorzaakte een dosis van 50 mg/kg/dag doxycycline een verlaging van de lineaire snelheid van spermatozoïden maar had geen invloed op de vruchtbaarheid bij mannetjes en vrouwtjes, of op de morfologie van het sperma. 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 (verkleuring van de tanden en foetale groeivertraging) kunnen hebben op de zich ontwikkelende foetus.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose (E460i), colloïdaal siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E572), natriumzetmeelglycolaat, methylhydroxypropylcellulose (E464), macrogol 6000, talk (E553b), titaandioxide (E171), siliconenemulsie en methacrylzure ethylacrylaat copolymeer.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

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

Bewaren beneden 25°C.

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

**DOXYCYCLINE 100 MG PCH**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 februari 2015**  
**Bladzijde : 15**

Doxycycline 100 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen (PVC/Alu) à 8, 10 of 30 tabletten, in eenheidsafleveringsverpakkingen (PVC/Alu) à 50 (50x1) tabletten en in HDPE potten met PP dop à 100 tabletten.

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**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 09519

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

12 mei 1982

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 t/m 4.9 en 5.1 t/m 5.3: 23 februari 2015

0215.9v.HW