

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 1 van 13

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg bevat per tablet doxycyclinemonohydraat, overeenkomend met 100 mg doxycycline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Grijsachtig gele, bolronde tabletten met breukstreep. Diameter 8 mm, inscriptie "AL".
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

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
- 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.

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 2 van 13

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

Volwassenen en kinderen van 12 jaar tot 18 jaar

De dosering bij volwassenen en kinderen van 12 jaar tot 18 jaar bedraagt 200 mg de eerste dag van de behandeling (als een enkele dosering of in gedeelde doseringen), gevolgd door een onderhoudsdosering van 100 mg per dag.

Bij de behandeling van de ernstigere infecties dient de dosis te worden verhoogd tot 200 mg per dag gedurende de behandeling.

Kinderen van 8 jaar tot 12 jaar. (Rubriek 4.4)

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

In dergelijke omstandigheden zijn de doses voor de behandeling van acute infecties:

Voor kinderen van 45 kg of minder

Begin dosering: 4,4 mg / kg (in enkele of twee verdeelde doses) met onderhoudsdosis: 2,2 mg / kg (in enkele of twee verdeelde doses).

Bij het behandelen van ernstigere infecties dient gedurende de gehele behandeling tot 4,4 mg / kg te worden gegeven.

Voor kinderen, meer dan 45 kg

De dosering zoals gebruikt voor volwassenen moet worden aangehouden.

Kinderen vanaf de geboorte tot 8 jaar.

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

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.

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.

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 3 van 13

Borrelia infecties kunnen worden behandeld met 200 mg per dag gedurende 10-21 dagen (vroege 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/gastrointestinale anthrax: initieel als onderdeel van combinatie therapie 100 mg twee maal per dag, totale behandelingsduur 60 dagen

Malaria

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

- Volwassen: 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 verminderde leverfunctie:

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 en ulceratie te voorkomen

4.3 Contra-indicaties

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

Overgevoeligheid voor andere tetracyclines.

Zwangerschap:

Doxycycline 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 ontwikkeling van de tanden).

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 4 van 13

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 ontwikkeling van de tanden).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische populatie

Het gebruik van geneesmiddelen uit de tetracycline-klasse tijdens de ontwikkeling van de tanden (laatste helft van de zwangerschap, kindertijd en kindertijd tot de leeftijd van 8 jaar) kan permanente verkleuring van de tanden veroorzaken (geel-grijs-bruin). Deze bijwerking komt vaker voor bij langdurig gebruik van de geneesmiddelen, maar is waargenomen na herhaalde korte behandelingen. Enamel hypoplasie is ook gemeld. Gebruik van doxycycline bij pediatrische patiënten jonger dan 8 jaar mag alleen als de potentiële voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen (bijvoorbeeld 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 een contra-indicatie hebben.

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 huiderytheem moet worden gestaakt.

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.

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.

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

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 5 van 13

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) intracranieële druk is gemeld bij zuigelingen. Het gebruik van doxycycline bij kinderen jonger dan 8 jaar is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Benigne verhoogde intracranieële 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 protrombinetijd). 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

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 verhogen 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

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 6 van 13

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 fatale niertoxiciteit.

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.

Wanneer doxycycline wordt toegediend kort vóór, tijdens, of na een kuur retinoiden (bijvoorbeeld acitrenine, isotretinoïne), bestaat de mogelijkheid dat potentiëring tussen de geneesmiddelen reversibele verhoging van de intracraniale druk (intracraniale 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 Vruchtbaarheid, 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).

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 7 van 13

4.8 Bijwerkingen

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).

Niet bekend: Jarisch-Herxheimer-reactie (zie rubriek 4.4)

Endocriene aandoeningen

Zelden: bruinzwarde 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

Zelden: flush.

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Soms: braken, diarree, glossitis.

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

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 8 van 13

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

Niet bekend: Tandverkleuring¹, hypoplasie van het tandglazuur.

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), fixed-drug eruption².

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: botontwikkelingsstoornis.

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: verhoogd ureumgehalte in het bloed.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: huidirritatie.

¹ Omkeerbare en oppervlakkige verkleuring van het volwassen gebit is gerapporteerd bij het gebruik van doxycycline, maar de frequentie kan niet worden bepaald uit de beschikbare gegevens.

² Huidafwijking die ontstaat door overgevoeligheid voor een bepaald medicijn welke gekenmerkt wordt door een scherp afgegrensd, verheven gebied met roodheid, en soms blaarvorming.

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.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

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

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 9 van 13

dient symptomatisch te geschieden o.a. door het op peil houden van de vocht- en elektrolyten balans.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacologische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 heeft 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 beta-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.*: $S \leq 1$ mg/l, $R > 2$ mg/l

Streptococcus groepen A,B,C,G : $S \leq 1$ mg/l, $R > 2$ mg/l

Streptococcus pneumoniae: $S \leq 1$ mg/l, $R > 2$ mg/l

Haemophilus influenzae: $S \leq 1$ mg/l, $R > 2$ mg/l

Moraxella catarrhalis: $S \leq 1$ 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.

Gewoonlijk gevoelige micro-organismen
Aërobe gram-positieve micro-organismen:
- <i>Bacillus cereus</i>
- <i>Bacillus anthracis</i>
- <i>Staphylococcus aureus</i>
Aërobe gram-negatieve micro-organismen:

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 10 van 13

- <i>Brucella spp</i>
- <i>Haemophilus influenzae</i>
- <i>Moraxella catharrhalis</i>
- <i>Vibrio cholerae</i>
- <i>Yersinia pestis</i>
Anderen:
- <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>
Micro-organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen
Aërobe gram-positieve micro-organismen:
- <i>Enterococcus spp</i>
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aërobe gram-negatieve micro-organismen:
- <i>Escherichia coli</i>
- <i>Klebsiella spp</i>
- <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobe bacteriën:
<i>Propionibacterium acnes</i>
Inherent resistente micro-organismen
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

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 11 van 13

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 dag 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 na 24 uur.

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 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 plasma.

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

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 12 van 13

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.

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, magnesiumstearaat, talk, polyvidon en natrium carboxymethylcellulose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het product bedraagt 5 jaar. De uiterste gebruiksdatum staat op de verpakking vermeld achter "Niet te gebruiken na" en na "Exp" op de doordrukstrip.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten	RVG 12871	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 1807a Pag. 13 van 13

Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg tabletten zijn verpakt in een stripverpakking (PVC/Al) à 8 tabletten, en in een HDPE flacon à 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 12871 Doxycycline Aurobindo Disper 100 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 augustus 1987
Datum van verlenging van de vergunning: 19 augustus 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.8: 12 juli 2018