

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vibramycin SF 100 mg/5ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul bevat 5 ml oplossing met doxycyclinehydraat overeenkomend met 100 mg doxycycline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vibramycin SF is een heldere geelbruine oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- milde, buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie met inbegrip van infecties veroorzaakt door de volgende atypische pathogenen: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydophila psittaci*
- acute exacerbaties van chronische bronchitis
- ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis of endocervicale infecties bij volwassenen veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- infecties van het maag-darmkanaal veroorzaakt door *Vibrio cholerae* (cholera)
- lyme-borreliose
- leptospirose
- brucellose veroorzaakt door *Brucella spp.*
- Q-koorts veroorzaakt door *Coxiella burnetii*
- rickettsiose (incl. Rocky Mountain spotted fever, tyfuskoorts en de tyfus groep)
- pasteurellose
- anthrax
- ooginfecties, veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* (trachoom).

Er dient rekening te 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

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De gebruikelijke dosering van doxycycline bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar bedraagt 200 mg de eerste dag van de behandeling. Deze begindosering dient in één enkele dosis of in gedeelde doses toegediend te worden, gevolgd door een onderhoudsdosering van 100 mg per dag.

Bij de behandeling van intracellulaire en ernstigere infecties, dient 200 mg per dag te worden gegeven gedurende de behandelingsperiode.

Kinderen tussen 8 en 12 jaar (zie rubriek 4.4)

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

Bij kinderen van 45 kg of minder – de startdosering : 4,4 mg/kg (in één dosis of twee gedeelde doses) met een onderhoudsdosering van: 2,2 mg/kg (in één enkele dosis of twee gedeelde doses). Bij behandeling van ernstigere infecties (inclusief Rocky Mountain spotted fever) moet tot 4,4 mg/kg (verdeeld over twee afzonderlijke doses) worden gegeven gedurende de gehele behandeling.

Voor kinderen zwaarder dan 45 kg dient de volwassen dosering te worden toegepast.

Patiënten moeten behandeld worden tot ten minste 3 dagen na het verdwijnen van de koorts en tot klinische verbetering zichtbaar is. Minimale behandelingsduur is 5-7 dagen.

Kinderen onder de 8 jaar

Doxycycline mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 8 jaar vanwege het risico op verkleuring van de tanden (zie 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 glomerulonefritis te voorkomen.

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.

Rocky Mountain spotted fever:

Doxycycline is de aanbevolen behandeling voor volwassenen en kinderen van alle leeftijden. De dosering bij volwassenen bedraagt 100 mg om de 12 uur.

Patiënten moeten behandeld worden tot ten minste 3 dagen na het verdwijnen van de koorts en tot klinische verbetering zichtbaar is. Minimale behandelingsduur is 5-7 dagen.

Anthrax:

- profylaxe na blootstelling: 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.

Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie:

Gebruiksklare doxycycline (Vibramycin SF) is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie, behalve bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen wanneer de potentiële voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's, met name indien er geen alternatieve behandelwijzen zijn (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Vibramycin SF is slechts bestemd voor intraveneuze toediening.

De duur van de injectie dient voor elke dosis van 100 mg ten minste twee minuten te bedragen.

Vibramycin SF kan direct in de vene worden gespoten, of in de slang van een intraveneus infuus, dat een van de hieronder genoemde met Vibramycin SF verenigbare vehikels bevat. Vibramycin SF kan ook van tevoren met een infusievehiculum worden gemengd.

De toevoeging aan de infusievloeistof dient steeds kort voor de infusie plaats te vinden. De vloeistof dient beschermd te worden tegen zonlicht. De totale toe te dienen dosis Vibramycin SF dient binnen 24 uur te worden toegediend.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere tetracyclinen.

Gebruiksklare doxycycline (Vibramycin SF) is gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde nierfunctie, met uitzondering van ernstige of levensbedreigende aandoeningen wanneer de potentiële voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's, met name indien er geen alternatieve behandelwijzen zijn. De formulering bevat het oplosmiddel polyvidon (PVP) en bij patiënten met nierinsufficiëntie kan de uitscheiding van PVP in enige mate verminderd zijn (zie rubriek 4.4).

Vibramycin SF oplossing dient wegens zijn magnesiumgehalte niet te worden toegediend aan patiënten die lijden aan myasthenia gravis.

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 tanden).

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 patiënten

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 tijdens langdurig gebruik van deze geneesmiddelen, maar is ook gemeld na herhaaldelijk kortdurend gebruik. Hypoplasie van het tandglazuur is ook gemeld. Gebruik doxycycline bij pediatrische patiënten jonger dan 8 jaar alleen wanneer verwacht wordt dat potentiële voordelen opwegen tegen de risico's bij ernstige of levensbedreigende situaties (bijv. Rocky Mountain spotted fever) en alleen indien er geen adequate alternatieve therapieën zijn. Hoewel het risico op permanente tandverkleuring zeldzaam is bij

kinderen tussen 8 en 12 jaar, dient een behandeling met doxycycline alleen te worden overwogen in situaties waar andere geneesmiddelen niet beschikbaar zijn, mogelijk niet effectief zijn of gecontra-indiceerd zijn.

Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie

Gebruiksklare doxycycline (Vibramycine SF) is gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde nierfunctie behalve bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen wanneer de potentiële voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's, met name indien er geen alternatieve behandelwijzen zijn en orale doxycycline niet geschikt is (zie rubriek 4.3).

Algemeen

Ernstige huidreacties zoals dermatitis exfoliativa, erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse en DRESS-syndroom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) zijn gemeld bij patiënten die doxycycline kregen (zie rubriek 4.8). Indien ernstige huidreacties optreden, dient doxycycline onmiddellijk gestopt te worden en dient een gepaste therapie te worden ingesteld.

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 erytheem dient te worden gestaakt.

De anti-anabole werking van de tetracyclinen kan een toename van het ureumstikstofgehalte in het bloed 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 pseudo-membraneuze 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.

Benigne intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) is geassocieerd met het gebruik van tetracyclinen, waaronder doxycycline (zie rubriek 4.8). Dit kan gepaard gaan met de volgende symptomen: hoofdpijn, wazig zien, dubbelzien, verlies van gezichtsvermogen, misselijkheid, braken, tinnitus, retrobulbaire pijn, fotopsie. Papiloedeem kan worden vastgesteld bij fundoscopie. Benigne intracraniale hypertensie is doorgaans van voorbijgaande aard na beëindiging van de therapie. Er zijn echter gevallen gemeld van permanent verlies van het gezichtsvermogen. Onmiddellijke oftalmologische evaluatie is aangewezen als visuele stoornissen optreden tijdens de behandeling. Aangezien de intracraniale druk nog weken verhoogd kan zijn na het staken van de behandeling, dienen patiënten regelmatig gecontroleerd te worden tot zij gestabiliseerd zijn. Gelijktijdig gebruik van isotretinoïne en doxycycline dient vermeden te worden, aangezien isotretinoïne eveneens benigne intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) kan veroorzaken.

Tetracyclinen kunnen exacerbatie van systemische lupus erythematoses (SLE) veroorzaken (zie rubriek 4.8).

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 nier-, 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 tetracyclinen kan door vernietiging van de vitamine B-producerende bacteriën, vitamine B-deficiëntie voorkomen.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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.

Aangezien 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 fatale niertoxiciteit.

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

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 sulfonylureumderivaten potentieert. Bij het gelijktijdig gebruik met deze geneesmiddelen dient de bloedglucosespiegel nauwlettend in de gaten te worden gehouden en, indien nodig, dienen de doses sulfonylureumderivaat te worden verminderd.

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

Tetracyclinen interfereren bij glucosereacties in de urine.

Laboratoriumtestinteracties: valse verhoging van catecholaminespiegels 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 tetracyclinen tijdens het tweede en laatste trimester resulteert in permanente 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 Vibramycin SF te vermijden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Vibramycin SF is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Gebruik van doxycycline dient vermeden te worden bij moeders die borstvoeding geven. Tetracyclinen 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 worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

Vibramycin SF 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

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

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

Systeem/Orgaan klasse	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Niet bekend kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Infecties en parasitaire aandoeningen	vaginitis, candidiasis			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			hemolytische anemie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofilie	verlenging van de protrombinetijd (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Immuunsysteem-aandoeningen	hypersensitiviteit, (met inbegrip van anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, angio-oedeem, exacerbatie van lupus erythematodes disseminatus (zie rubriek 4.4), pericarditis, serumziekte, purpura van Henoch-Schönlein, hypotensie, dyspneu, tachycardie, perifere oedeem, urticaria)		DRESS-syndroom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Jarisch-Herxheimer reactie (zie rubriek 4.4) ^c	

Systeem/Orgaan klasse	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Niet bekend kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Endocriene aandoeningen			bruinzwarte verkleuring van de schildklier (bij langdurige toediening, zie rubriek 4.4)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			verminderde eetlust	porfyrie
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn		benigne intracranieële hypertensie ^a , bomberende fontanel ^a , meningeale prikkeling met papiloedeem ^a	
Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen			tinnitus	
Oogaandoeningen			visuele stoornissen ^c	
Hartaandoeningen			pericarditis	tachycardie
Bloedvataandoeningen			overmatig blozen	
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid/braken, pruritis ani, zwarte tong, stomatitis, anogenitale ontsteking	dyspepsie (brandend maagzuur/gastritis)	pseudomembraneuze colitis (met overgroei van <i>Clostridium difficile</i> , zie rubriek 4.4) enterocolitis (incl. stafylokokken-enteritis), pancreatitis, dysfagie, abdominale pijn, diarree, glossitis	hypoplasie van het tandglazuur, tandverkleuring ^b , tandontwikkelingsstoornis
Lever- en galaandoeningen			hepatotoxiciteit (met voorbijgaande leverenzymverhogingen), hepatitis, leverfunctiestoornissen, geelzucht, leverfalen	

Systeem/Orgaan klasse	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Niet bekend kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Huid- en onderhuidaandoeningen	fotosensitiviteitsreactie, maculopapulaire en erythemateuze uitslag		toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, fixed-drug eruption, hyperpigmentatie van de huid ^d , fotoonycholyse	
Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen	botontwikkelingsstoornis		artralgie, myalgie, exacerbatie van lupus erythematoses disseminatus	
Nier- en urinewegaandoeningen			verhoogd ureumgehalte in het bloed	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	huidirritatie			

^a Deze bijwerkingen kunnen gepaard gaan met één of meer van de volgende symptomen: hoofdpijn, wazig zien, dubbelzien, verlies van gezichtsvermogen, scotoma, misselijkheid, braken, tinnitus, retrobulbaire pijn of fotopsie. Het optreden van klinische symptomen, waaronder hoofdpijn of visuele stoornissen, zou een mogelijke diagnose van intracraniale hypertensie moeten suggereren. Als een toename van de intracraniale druk wordt vermoed tijdens de behandeling met tetracyclinen, moet de toediening worden gestaakt, zie rubriek 4.4.

^b Voor pediatrische patiënten, zie rubriek 4.4. Een omkeerbare en oppervlakkige verkleuring van het volwassen gebit is gemeld bij gebruik van doxycycline maar de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

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

^d Bij chronisch gebruik van doxycycline

^e Geassocieerd bij benigne intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri), zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Behandeling

In het geval dat Vibramycin SF oraal is ingenomen, na innemen water laten drinken, braken opwekken, maagspoelen (bij grote hoeveelheden) (bij voorkeur binnen een uur na innemen), laxeren. Antacida toedienen om absorptie te verminderen, hoewel dit in het geval van doxycycline waarschijnlijk slechts een bescheiden effect heeft. 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 elektrolytenbalans.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële 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.

Resistentiemechanisme

Resistentie is meestal gemedieerd door plasmiden of transposonen. 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 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 doxycycline twijfelachtig is bij sommige infecties, dan kan deskundig advies nodig zijn.

Gewoonlijk gevoelige micro-organismen
Gram-positieve aërobe micro-organismen:
- <i>Bacillus cereus</i>
- <i>Bacillus anthracis</i>
- <i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negatieve aërobe micro-organismen:
- <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 burnettii</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
Gram-positieve aërobe micro-organismen:
- <i>Enterococcus spp.</i>
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negatieve aërobe micro-organismen:
- <i>Escherichia coli</i>
- <i>Klebsiella spp.</i>
- <i>Pasteurella multocida</i>
Anaërobe bacteriën:
<i>Propionibacterium acnes</i>
Inherent resistente micro-organismen
gram-negatieve aërobe 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 blootstelling tweemaal daags gedurende 30 dagen werden behandeld met doxycycline, 9/10 dieren het experiment overleefden. Bij Rhesus apen die werden behandeld met doxycycline + humaan anthraxvaccin 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.

Doxycycline kan worden voorgeschreven als (oraal) malariaprofylacticum. De behandelend arts wordt verwezen naar de vigerende nationale en internationale richtlijnen voor chemoprophylaxe tegen malaria.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vibramycin SF wordt intraveneus toegediend en heeft daarom een biologische beschikbaarheid van 100%.

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 meningitis 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 amnionvloeistof is ongeveer 0,3 maal de concentratie in moederlijk bloed. De concentratie in de melk bedraagt 30-40% van de serumconcentratie.

Biotransformatie

Belangrijke metabolische routes van doxycycline zijn niet geïdentificeerd, maar enzyminductoren 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 feces 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

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.

Kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar)

Uit populatie farmacokinetiek model (PopPK-model) analyses met beperkte concentratie-tijd gegevens van doxycycline bij kinderen na intraveneuze (IV) en orale toediening volgens de standaardzorg bij 44 kinderen (2-18 jaar) gebleken dat de allometrisch geschaalde klaring (CL) van doxycycline bij kinderen van ≥ 2 tot ≤ 8 jaar (mediaan [spreiding] 3,58 [2,27-10,82] l/uur/70 kg, N=11) niet significant verschilde van kinderen van > 8 tot 18 jaar (3,27 [1,11-8,12] l/uur/70 kg, N=33). Voor kinderen met een gewicht van ≤ 45 kg verschilde de voor lichaamsgewicht genormaliseerde CL van doxycycline bij degenen van ≥ 2 tot ≤ 8 jaar (mediaan [spreiding] 0,071 [0,041-0,202] l/kg/uur, N=10) niet significant van degenen van > 8 tot 18 jaar (0,081 [0,035-0,126] l/kg/uur, N=8). Gebaseerd op zeer beperkte data in kinderen met een leeftijd van ≥ 2 tot ≤ 8 jaar, bij kinderen met een gewicht van > 45 kg werden er geen klinisch significante verschillen in de voor lichaamsgewicht genormaliseerde CL van doxycycline waargenomen tussen degenen van ≥ 2 tot ≤ 8 jaar (0,050 l/kg/uur, N=1) en degenen van > 8

tot 18 jaar (0,044 [0,014-0,121] l/kg/uur, N=25). Er werd geen klinisch significant verschil in CL waargenomen tussen orale en IV toediening in de kleine cohort met kinderen die alleen de orale (N=19) of IV (N=21) formulering kregen.

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 klinische 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 spermatozoiden 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 de placenta passeert en uit gegevens uit de literatuur blijkt dat tetracyclinen toxische effecten (verkleuring van de tanden en foetale groeivertraging) kunnen hebben op de zich ontwikkelende foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumchloridehexahydraat
2-aminoethanol
Polyvidon K 17 PF
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vibramycin SF is fysisch onverenigbaar met Ringerlactaat oplossing.
Aan een infusievloeistof, die Vibramycin SF bevat, mag geen ander geneesmiddel worden toegevoegd. Vibramycin SF mag in de injectiespuit niet worden gemengd met een ander geneesmiddel.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Het product mag niet worden blootgesteld aan directe zonnestraling of aan grote hitte. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Vibramycin SF is een heldere, geelbruine oplossing die gedurende het bewaren donkerder kan worden. De activiteit van het product wordt hierdoor echter niet aangetast.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 5 ampullen (van type I glas) Vibramycin SF à 100 mg/5 ml oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vibramycin SF oplossing voor injectie kan worden gemengd met de volgende vehicula: steriele isotone oplossing van natriumchloride en 5%, 10% of 20% dextrose.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

RVG 06396

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 januari 1973

Datum van laatste verlenging: 10 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 28 mei 2024.