

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline Macure 100 mg/5 ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml doxycyclinehydraatoplossing komt overeen met 20 mg doxycycline.

Elke ampul bevat 5 ml doxycyclinehydraatoplossing, overeenkomend met 100 mg doxycycline.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 10,0 mg acetylcysteïne.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Doxycycline Macure is een heldere, geelbruine oplossing voor injectie met een pH van 2,0 tot 3,0.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Doxycycline Macure is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 8 jaar voor de behandeling van de volgende infecties indien orale behandeling niet effectief of niet mogelijk is (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.1):

- ambulantly verworven pneumonie, inclusief infecties veroorzaakt door de volgende atypische pathogenen: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydophila psittaci*
- acute verergering van chronische bronchitis
- *Chlamydia trachomatis*-urethritis of endocervicale infecties bij volwassenen veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- maagdarmsstelselinfecties veroorzaakt door *Vibrio cholerae* (cholera)
- borreliose (ziekte van Lyme)
- leptospirose
- brucellose veroorzaakt door *Brucella spp.*, in combinatie met ten minste één ander product (bv. streptomycine of rifampicine)
- Q-koorts veroorzaakt door *Coxiella burnettii*
- rickettsiose (incl. Rocky Mountain spotted fever, buiktyfus en paratyfus)
- pasteurellose
- antrax
- 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

U dient zich ervan bewust te zijn dat de gebruikelijke dosering en toedieningsfrequentie van doxycycline verschillen van die van de andere tetracyclines. Overschrijding van de aanbevolen dosering 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 is 200 mg op de eerste dag van de behandeling. Deze startdosering dient als één enkele dosis of verdeeld over meerdere doses toegediend te worden, gevolgd door een onderhoudsdosering van 100 mg per dag. Bij de behandeling van intracellulaire of ernstigere infecties dient 200 mg per dag te worden gegeven gedurende de behandelingsperiode.

### *Kinderen van 8 tot 12 jaar*

Het gebruik van doxycycline voor de behandeling van acute infecties bij kinderen van 8 tot 12 jaar moet zorgvuldig worden overwogen in specifieke situaties waar andere geneesmiddelen niet beschikbaar zijn, vermoedelijk niet effectief zijn of gecontra-indiceerd zijn (zie rubriek 4.4).

De startdosering bij kinderen van 45 kg of minder: 4,4 mg/kg (als één enkele dosis of verdeeld over twee doses) met een onderhoudsdosering van 2,2 mg/kg (als één enkele dosis of verdeeld over twee doses). Bij de 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 van meer dan 45 kg dient de dosering voor volwassenen te worden gebruikt.

### *Kinderen jonger dan 8 jaar*

Doxycycline wordt afgeraden voor kinderen jonger dan 8 jaar vanwege het risico op verkleuring van de tanden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Het gebruik van doxycycline bij kinderen jonger dan 8 jaar kan alleen worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen groter zijn dan de risico's bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen (bijv. antrax, Rocky Mountain spotted fever), met name wanneer er geen alternatieve behandelingen zijn.

De aanbevolen dosering is 2,2 mg/kg lichaamsgewicht, om de 12 uur toegediend. De behandeling mag niet langer dan 21 dagen worden voortgezet.

### Duur van de behandeling

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

Bij streptokokkeninfecties dient de behandeling tenminste 10 dagen te worden voortgezet om het ontstaan van acute reuma of glomerulonefritis te voorkomen.

### Borrelia-infecties

Kunnen worden behandeld met 200 mg per dag gedurende 10-21 dagen (vroeg stadium van de ziekte) of gedurende maximaal 1 maand in geval van een latere manifestatie.

### Rocky Mountain spotted fever:

Doxycycline is de aanbevolen behandeling voor volwassenen en kinderen van alle leeftijden. De dosering bij volwassenen is 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. De minimale behandelingsduur is 5-7 dagen.

### Antrax:

- profylaxe na blootstelling: 100 mg twee maal daags gedurende 60 dagen
- cutane antrax: 100 mg twee maal daags gedurende 60 dagen
- pulmonale/gastro-intestinale antrax: initieel als onderdeel van een combinatietherapie: 100 mg twee maal daags, totale behandelingsduur van 60 dagen.

*Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie:*

Gebruiksklare doxycycline (Doxycycline Macure) is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie, behalve bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen wanneer de potentiële voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's, met name indien er geen alternatieve behandelmethoden zijn (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

In geval van een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

*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

Doxycycline Macure is uitsluitend bestemd voor intraveneuze toediening.

Het geven van de injectie moet minstens twee minuten duren voor elke dosering van 100 mg. Doxycycline Macure kan rechtstreeks in een ader worden geïnjecteerd of in de slang van een intraveneus druppelinfuus gevuld met een van de hieronder vermelde infusievloeistoffen die compatibel zijn met Doxycycline Macure. Doxycycline Macure kan ook vooraf worden gemengd met een infusievloeistof.

Voeg Doxycycline Macure altijd kort voor de infusie aan de infusievloeistof toe. De vloeistof dient beschermd te worden tegen zonlicht. De totale toe te dienen dosering van Doxycycline Macure dient binnen 24 uur te worden gegeven.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.3.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere tetracyclines.
- Patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie, behalve bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen wanneer de potentiële voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's, met name indien er geen alternatieve behandelmethoden zijn. De formulering bevat het oplosmiddel povidon (PVP) en bij patiënten met nierinsufficiëntie kan de uitscheiding van PVP enigszins verminderd zijn (zie rubriek 4.4).
- Myasthenia gravis, vanwege het magnesiumgehalte in Doxycycline Macure.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap. De risico's van het gebruik van tetracyclines tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap lijken voornamelijk verband te houden met de effecten op de ontwikkeling van de tanden en het skelet (zie rubriek 4.4 over het gebruik tijdens de tandontwikkeling).
- Vrouwen die borstvoeding geven: Tetracyclines worden uitgescheiden in de moedermelk en zijn daarom gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.4 over het gebruik tijdens de tandontwikkeling).

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

#### Pediatrische patiënten

Het gebruik van geneesmiddelen uit de tetracycline-klasse tijdens de tandontwikkeling (tweede helft van de zwangerschap, babytijd en kindertijd tot 8 jaar oud) kan permanente verkleuring van de tanden (geel-grijs-bruin) veroorzaken. Deze bijwerking komt vaker voor bij langdurig gebruik van deze geneesmiddelen, maar is ook gemeld na herhaald kortdurend gebruik. Er is ook melding gemaakt van hypoplasie van het tandglazuur. Gebruik doxycycline alleen bij pediatrische patiënten jonger dan 8 jaar wanneer de verwachte voordelen groter zijn dan de risico's in ernstige of levensbedreigende situaties (bv. Rocky Mountain spotted fever) indien er geen adequate alternatieve behandelingen zijn. Hoewel permanente verkleuring van de tanden zeldzaam is bij kinderen van 8 tot 12 jaar, mag

behandeling met doxycycline alleen worden overwogen in situaties waarin andere geneesmiddelen niet beschikbaar zijn, mogelijk niet effectief zijn of gecontra-indiceerd zijn.

#### Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Gebruiksklare doxycycline (Doxycycline Macure) is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie, behalve bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen wanneer de potentiële voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's, met name indien er geen alternatieve behandelmethoden zijn en orale doxycycline niet beschikbaar is (zie rubriek 4.3).

#### Algemene informatie

Ernstige huidreacties, zoals exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en DRESS-syndroom (geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen) zijn gemeld bij patiënten die doxycycline kregen (zie rubriek 4.8). Als ernstige huidreacties optreden, moet de behandeling met doxycycline onmiddellijk worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld.

Fotosensitiviteit, die zich manifesteert als een ernstige zonnebrandreactie, kan soms voorkomen. Patiënten die mogelijk worden blootgesteld aan direct zonlicht of ultraviolet licht moeten worden gewaarschuwd dat de behandeling moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van erytheem.

Het anti-anabole effect van tetracyclines kan een verhoging van het ureumstikstofgehalte in het bloed veroorzaken. Onderzoeken bij patiënten met een verminderde nierfunctie suggereren echter dat dit niet het geval is bij doxycycline.

#### Gebruik bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een verminderde leverfunctie. Hoge doses tetracyclines kunnen hepatotoxisch zijn. Doxycycline moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een verminderde leverfunctie hebben of potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken.

Kruisreactiviteit en kruisresistentie met andere tetracyclinederivaten komen voor.

Het gebruik van antibiotica kan leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen, waaronder *Candida*. Als een superinfectie wordt vermoed, moet de toediening van het antibioticum worden gestaakt en moet een adequate behandeling worden ingesteld. In gevallen waarin tijdens de behandeling ernstige diarree en koorts optreden, moet de diagnose pseudomembraneuze colitis of stafylokokken-enteritis worden overwogen en moet een passende behandeling worden ingesteld. Stoffen die de peristaltiek remmen, mogen in deze situatie niet worden gebruikt.

Benigne intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) is in verband gebracht met het gebruik van tetracyclines, waaronder doxycycline (zie rubriek 4.8). Dit kan gepaard gaan met de volgende symptomen: hoofdpijn, wazig zien, dubbelzien, verlies van gezichtsvermogen, misselijkheid, braken, tinnitus, acute retrobulbaire neuritis en fotopsie. Papiloedeem kan worden vastgesteld door middel van een fundoscopie. Benigne intracraniale hypertensie gaat meestal voorbij nadat de behandeling is beëindigd. Er zijn echter gevallen van permanent verlies van gezichtsvermogen gemeld. Onmiddellijke oogheelkundige beoordeling is aangewezen als tijdens de behandeling visuele stoornissen optreden. Aangezien de intracraniale druk nog weken na stopzetting van de behandeling verhoogd kan blijven, moeten patiënten regelmatig worden gecontroleerd totdat ze stabiel zijn. Gelijktijdig gebruik van isotretinoïne en doxycycline moet worden vermeden, aangezien isotretinoïne ook benigne intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) kan veroorzaken.

Tetracyclines kunnen systemische lupus erythematosus (SLE) verergeren (zie rubriek 4.8).

Tetracyclines kunnen de bloedstolling beïnvloeden (verlenging van de protrombinetijd). Tetracyclines moeten daarom met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met stollingsstoornissen.

Bij langdurige behandeling moeten periodieke laboratoriumtests van de orgaansystemen worden uitgevoerd. Deze omvatten onder andere onderzoek naar de hematopoëtische, nier- en leverfunctie. Als er waarden boven het normale bereik worden vastgesteld, moet de behandeling worden gestaakt.

Er is gemeld dat langdurige toediening van tetracycline bruinzwarde microscopische verkleuring van de schildklier kan veroorzaken. In één onderzoek werden geen afwijkingen in de schildklierfunctie gemeld.

Door de vernietiging van bacteriën die vitamine B aanmaken, kan langdurig gebruik van tetracyclines leiden tot een vitamine B-tekort.

Bij bepaalde patiënten met spirocheet-infecties kan kort na het starten van de behandeling met doxycycline een Jarisch-Herxheimer-reactie optreden. Patiënten moeten worden gerustgesteld dat dit voornamelijk een zelfbeperkende reactie is die optreedt wanneer spirocheet-infecties met antibiotica worden behandeld.

Doxycycline Macure bevat acetylcysteïne, dat een dosisafhankelijke histamine-afgeevende werking heeft. Bij patiënten die met hoge doses acetylcysteïne werden behandeld, is soms melding gemaakt van anafylactoïde reacties. Het risico op dergelijke reacties bij lagere doses acetylcysteïne is niet bekend. Uit voorzorg moet Doxycycline Macure echter met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van atopie en astma of geneesmiddelallergie.

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

Aangezien doxycycline de protrombinetijd kan verlengen, versterkt het de werking van anticoagulantia wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Een verlaging van de dosering van het anticoagulans kan noodzakelijk zijn.

Aangezien bacteriostatica de bactericide werking van bètalactamantibiotica zoals penicillines kunnen remmen, wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik van doxycycline en bètalactamantibiotica te vermijden.

Enzyminducerende middelen, zoals rifampicine, barbituraten, carbamazepine, primidon en fenytoïne, en chronisch alcoholmisbruik kunnen het metabolisme van doxycycline in de lever vertragen en daardoor de halfwaardetijd verkorten. Dit kan leiden tot subtherapeutische concentraties van doxycycline. Het verhogen van de dagelijkse dosering van doxycycline dient te worden overwogen.

Er zijn gevallen gemeld van fatale niertoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van tetracyclines en methoxyfluraan.

Doxycycline lijkt het hypoglykemische effect van sulfonyleureumderivaten te versterken. Bij gelijktijdig gebruik met deze geneesmiddelen moet de bloedglucosespiegel nauwlettend worden gecontroleerd en moet de dosering van het sulfonyleureum derivaat indien nodig worden verlaagd.

Wanneer doxycycline kort voor, tijdens of na een behandeling met retinoïden (bijvoorbeeld acitretine of isotretinoïne) wordt toegediend, kan potentiëring tussen de geneesmiddelen een reversibele verhoging van de intracraniale druk (intracraniale hypertensie) veroorzaken. Gelijktijdig gebruik moet daarom worden vermeden.

Tetracycline verstoort reacties van glucose in de urine.

Interacties met laboratoriumtests: door interferentie met fluorescentietests kan een valse verhoging van de catecholaminespiegel in de urine worden gemeten.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Bij de mens heeft het gebruik van doxycycline gedurende het eerste trimester tijdens een aanzienlijk aantal zwangerschappen tot op heden geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen aan het licht gebracht.

Toediening van tetracyclines tijdens het tweede en laatste trimester leidt tot permanente verkleuring van het melkgebit van de nakomelingen en mogelijk tot vertraagde botgroei. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond, maar geen teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg wordt het gebruik van Doxycycline Macure tijdens het eerste trimester van de zwangerschap afgeraden. Doxycycline Macure is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### Borstvoeding

Het gebruik van doxycycline dient te worden vermeden bij vrouwen die borstvoeding geven.

Tetracyclines worden uitgescheiden in de moedermelk: bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen van behandelde vrouwen zijn effecten zoals verkleuring van de tanden en vertraagde botgroei theoretisch mogelijk. Doxycycline mag daarom alleen gedurende een korte periode worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### Vruchtbaarheid

Orale toediening van doxycycline aan mannelijke en vrouwelijke Sprague-Dawley-ratten had een negatief effect op de vruchtbaarheid en reproductie (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 Macure heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het intermitterend optreden van duizeligheid, wazig zien of dubbelzien, wordt het besturen van voertuigen en het bedienen van machines afgeraden (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die tetracyclines kregen:

<b>Systeem/orgaan klasse</b>	<b>Vaak ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Zelden ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	vaginitis, candidiasis			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			hemolytische anemie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofilie	verlenging van de protrombinetijd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

<b>Systeem/orgaan klasse</b>	<b>Vaak ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Zelden ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid (waaronder anafylactische shock, anafylactische reacties, anafylactoïde reacties, angio-oedeem, verergering van lupus erythematosus disseminatus (zie rubriek 4.4), pericarditis, serumziekte, purpura van Henoch-Schönlein, hypotensie, dyspneu, tachycardie, perifeer oedeem, urticaria)		DRESS-syndroom (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen), Jarisch-Herxheimer-reactie (zie rubriek 4.4)	
Endocriene aandoeningen			bruinzwarte verkleuring van de schildklier (bij langdurige toediening, zie rubriek 4.4)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			verminderde eetlust	porfyrie
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn		benigne intracraniale hypertensie <sup>a</sup> , uitpuilende fontanel <sup>a</sup> , meningeale prikkeling met papiloedeem <sup>a</sup>	
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen			tinnitus	
Oogaandoeningen			visuele stoornissen <sup>e</sup>	
Hartaandoeningen			pericarditis	het hart klopt sneller dan normaal
Bloedvataandoeningen			overmatig blozen	

<b>Systeem/orgaan klasse</b>	<b>Vaak ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Zelden ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Maagdarmsstelsel aandoeningen	misselijkheid/braken, pruritus ani, zwartharige 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, buikpijn, diarree, glossitis	hypoplasie van het tandglazuur, tandverkleuring <sup>b</sup> , tandontwikkelingsstoornissen
Lever- en galaandoeningen			hepatotoxiciteit (met tijdelijke verhogingen van leverenzymen), hepatitis, verminderde leverfunctie, geelzucht, leverfalen	
Huid- en onderhuidaandoeningen	fotosensiviteitsreactie, maculopapulaire en erythemateuze rash		toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, urticaria, fotoonycholyse, hyperpigmentatie van de huid <sup>d</sup>	
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen	botontwikkelingsstoornissen		artralgie, myalgie, verergering van lupus erythematosus disseminatus	
Nier- en urine­wegaandoeningen			verhoogde ureumspiegels in het bloed	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	huidirritatie			

<sup>a</sup> Deze bijwerkingen kunnen gepaard gaan met een of meer van de volgende symptomen: hoofdpijn, wazig zien, dubbelzien, verlies van gezichtsvermogen, scotoom, misselijkheid, braken, tinnitus, acute retrobulbaire neuritis en fotopsie. Het optreden van klinische symptomen, waaronder hoofdpijn of visuele stoornissen, wijst

waarschijnlijk op een mogelijke diagnose van intracraniale hypertensie. Als tijdens de behandeling met tetracyclines een verhoging van de intracraniale druk wordt vermoed, moet de toediening van het geneesmiddel worden gestaakt, zie rubriek 4.4.

<sup>b</sup> Voor pediatrie patiënten, zie rubriek 4.4. Er is reversibele en oppervlakkige verkleuring van het volwassen gebit gemeld in verband met het gebruik van doxycycline. De frequentie kan echter niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens.

<sup>c</sup> In de context van spirocheet-infecties behandeld met doxycycline.

<sup>d</sup> Bij chronisch gebruik van doxycycline

<sup>e</sup> Geassocieerd met 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Leverschade met symptomen zoals braken, koortsaanvallen, geelzucht, hematomen, melaena, azotemie, verhoogde transaminasewaarden, verlenging van de protrombinetijd.

#### Behandeling

Als Doxycycline Macure oraal is ingenomen, de patiënt water laten drinken en een laxerend middel laten innemen, braken opwekken, een maagspoeling uitvoeren (bij grote hoeveelheden bij voorkeur binnen een uur na inname).

Geef antacida om de absorptie te verminderen. In het geval van doxycycline heeft dit echter waarschijnlijk slechts een bescheiden effect. Hemodialyse heeft geen effect op de eliminatie van doxycycline. De behandeling moet symptomatisch zijn, onder andere door de vocht- en elektrolytenbalans op peil te houden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-infectiemiddelen voor systemisch gebruik, tetracyclines, doxycycline, ATC-code: J01AA02

#### Werkingsmechanisme

Doxycycline remt de bacteriële eiwitsynthese door zich te binden aan de 30S ribosomale subeenheid. Doxycycline heeft een bacteriostatisch effect op een brede verscheidenheid aan grampositieve en gramnegatieve organismen.

#### Resistentiemechanisme

Resistentie wordt doorgaans gemedieerd door plasmiden of transposons. Het belangrijkste mechanisme is de verhoogde efflux van tetracycline uit de bacteriecel.

Het percentage resistente stammen bij van nature gevoelige soorten kan aanzienlijk variëren per locatie.

Bepaalde stammen van *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* en *Enterococcus faecalis* lijken resistent te zijn tegen tetracyclines. Tetracyclines mogen daarom niet worden toegediend bij streptokokkeninfecties, tenzij is vastgesteld dat het organisme gevoelig is. Voor infecties van de bovenste luchtwegen veroorzaakt door bèta-hemolytische groep A-streptokokken (evenals voor profylaxe tegen acute reuma) zijn andere middelen geïndiceerd.

#### Kruisresistentie

Kruisresistentie komt binnen de tetracyclinegroep zeer vaak voor.

### Gevoeligheidstestbreekpunten

Het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) heeft voor doxycycline interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

De aanwezigheid van resistentie kan zowel geografisch als in de tijd variëren voor de micro-organismen in kwestie. Lokale informatie over verworven resistentie is nuttig, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Wanneer de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is dat het gebruik van doxycycline voor bepaalde infecties twijfelachtig is, kan deskundig advies nodig zijn.

Gewoonlijk gevoelige micro-organismen
Grampositieve aerobe micro-organismen:
- <i>Bacillus cereus</i>
- <i>Bacillus anthracis</i>
- <i>Staphylococcus aureus</i>
Gramnegatieve aerobe micro-organismen:
- <i>Brucella spp.</i>
- <i>Haemophilus influenzae</i>
- <i>Moraxella catharrhalis</i>
- <i>Vibrio cholerae</i>
- <i>Yersinia pestis</i>
Overige:
- <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 voor problemen kan zorgen
Grampositieve aerobe micro-organismen:
- <i>Enterococcus spp.</i>
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gramnegatieve aerobe micro-organismen:
- <i>Escherichia coli</i>
- <i>Klebsiella spp.</i>
- <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobe bacteriën:
- <i>Propionibacterium acnes</i>
Inherent resistente micro-organismen
Gramnegatieve aerobe micro-organismen
- <i>Acinetobacter spp.</i>

- <i>Proteus mirabilis</i>
- <i>Proteus vulgaris</i>
- <i>Pseudomonas spp.</i>
- <i>Serratia spp.</i>

#### Overige informatie

Een dieronderzoek waarbij resusapen via inhalatie werden blootgesteld aan antrax (veroorzaakt door *Bacillus anthracis*), liet zien dat wanneer deze dieren vanaf één dag na blootstelling gedurende 30 dagen tweemaal daags werden behandeld met doxycycline, 9 van de 10 dieren het experiment overleefden. Bij resusapen die werden behandeld met doxycycline plus het humane antraxvaccin op dag 1 en 15, overleefden alle negen dieren het experiment. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van doxycycline bij de behandeling van antrax bij de mens. Behandelende artsen dienen de geldende nationale en/of internationale consensusdocumenten over de behandeling van antrax te raadplegen.

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van doxycycline bij de behandeling van pest (veroorzaakt door *Yersinia pestis*) en tularemie (veroorzaakt door *Francisella tularensis*) bij de mens. Behandelende artsen dienen de geldende nationale en/of internationale consensusdocumenten over de behandeling van pest en tularemie te raadplegen.

Doxycycline kan worden voorgeschreven als (orale) profylaxe tegen malaria. Behandelende artsen dienen de geldende nationale en/of internationale richtlijnen voor chemoprophylaxe tegen malaria te raadplegen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Aangezien Doxycycline Macure intraveneus wordt toegediend, is de biologische beschikbaarheid 100%.

### Distributie

De eiwitbinding van doxycycline bedraagt ongeveer 90%.

Het distributievolume is 0,7 l/kg. Doxycycline diffundeert gemakkelijk in weefsels, maar passeert de bloed-hersenbarrière slecht. Bij meningitis neemt de concentratie in het hersenvocht toe.

Doxycycline hoopt zich op in tandbeen en botten (ook bij foetussen). Doxycycline passeert de bloed-placentabarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

De concentratie in foetaal bloed is ongeveer 0,3 keer de concentratie in maternaal bloed. De concentratie in vruchtwater is ongeveer 0,3 keer de concentratie in maternaal bloed. De concentratie in moedermelk is 30-40% van de serumconcentratie.

### Biotransformatie

Hoewel de belangrijkste metabole routes voor doxycycline nog niet zijn geïdentificeerd, verkorten enzyminducerende middelen de halfwaardetijd.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van doxycycline in plasma is ongeveer 20 uur. Meer dan 40% van de geabsorbeerde dosis doxycycline wordt uitgescheiden door de nieren via glomerulaire filtratie. Daarnaast wordt doxycycline uitgescheiden via de ontlasting, waar het als een inactief complex aan fecaal materiaal wordt gebonden.

Hoewel slechts een klein percentage van de dosis via de gal wordt uitgescheiden, zijn de concentraties in de gal doorgaans 5-10 keer hoger dan in het plasma.

## Farmacokinetiek bij speciale populaties

### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Er zijn geen specifieke farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een verminderde leverfunctie.

### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

De uitscheiding van doxycycline via de nieren bedraagt ongeveer 40%/72 uur bij mensen met een normale nierfunctie. Dit kan worden verminderd tot 1-5%/72 uur bij mensen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min). Onderzoeken hebben aangetoond dat er geen significant verschil is in de plasmahalfwaardetijd van doxycycline bij mensen met een normale nierfunctie en mensen met een ernstig verminderde nierfunctie, doordat de verminderde renale eliminatie wordt gecompenseerd door een toename van de intestinale eliminatie.

Hemodialyse heeft geen invloed op de halfwaardetijd van doxycycline.

### *Kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar)*

Uit populatie-farmacokinetische modelanalyses (Pop PK-modelanalyses) bij 44 kinderen (2-18 jaar) na standaardbehandeling met intraveneuze (i.v.) en orale toediening met beperkte concentratie-tijdgegevens voor doxycycline bleek dat de allometrisch geschaalde klaring (CL) bij kinderen van  $\geq 2$  tot  $\leq 8$  jaar (mediaan [spreiding] 3,58 [2,27-10,82] l/uur/70 kg, N=11) niet significant verschilde van die bij kinderen van  $>8$  tot 18 jaar (mediaan [spreiding] 3,27 [1,11-8,12] l/uur/70 kg, N=33). Voor kinderen met een gewicht  $\leq 45$  kg verschilde de voor lichaamsgewicht genormaliseerde CL van doxycycline niet significant tussen kinderen van  $\geq 2$  tot  $\leq 8$  jaar (mediaan [spreiding] 0,071 [0,041-0,202] l/kg/uur, N=10) en kinderen van  $>8$  tot 18 jaar (mediaan [spreiding] 0,081 [0,035-0,126] l/kg/uur, N=8). Op basis van zeer beperkte gegevens bij kinderen van  $\geq 2$  tot  $\leq 8$  jaar en bij kinderen met een gewicht  $>45$  kg werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de voor lichaamsgewicht genormaliseerde CL van doxycycline tussen kinderen van  $\geq 2$  tot  $\leq 8$  jaar (0,050 l/kg/uur, N=1) en kinderen 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 i.v. toediening in de kleine groep kinderen die alleen de orale (N=19) of de i.v. (N=21) formulering kregen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bijwerkingen die zijn waargenomen bij dieronderzoek waarbij meerdere doses werden toegediend, zijn onder meer hyperpigmentatie van de schildklier en renale tubulaire degeneratie. Deze effecten werden waargenomen bij blootstellingswaarden rond het therapeutische blootstellingsniveau bij de mens. De klinische relevantie van deze bevinding is nog onbekend.

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

Bij ratten veroorzaakte een dosis van 50 mg/kg/dag (1,8 keer de maximale klinisch relevante dosis) doxycycline een vermindering van de lineaire snelheid van spermatozoa, maar had deze geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes of vrouwtjes of op de morfologie van het sperma. Bij doses hoger dan 50 mg/kg/dag bij ratten ( $>1,8$  keer de maximale klinisch relevante dosis) werden de vruchtbaarheid en reproductie negatief beïnvloed. Een onderzoek naar perinatale/postnatale toxiciteit bij ratten liet geen significante effecten zien bij therapeutisch relevante doses. Van doxycycline is bekend dat het de bloed-placentabarrière passeert, en uit onderzoek 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**

Magnesiumchloridehexahydraat  
2-aminoethanol  
Povidon  
Acetylcysteïne  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Doxycycline Macure is fysisch onverenigbaar met een Ringer-lactaatoplossing. Er mogen geen andere geneesmiddelen worden toegevoegd aan een infuusvloeistof die Doxycycline Macure bevat. Doxycycline Macure mag niet in de injectiespuit worden gemengd met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Houdbaarheid van de verdunde oplossing

Doxycycline Macure kan worden verdund met een 0,9% NaCl-oplossing, 5% dextroseoplossing, 10% dextroseoplossing of 20% dextroseoplossing tot een eindconcentratie van 0,1 mg/ml of 1 mg/ml.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van 0,1 mg/ml en 1 mg/ml oplossingen is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C en gedurende 24 uur bij 5°C (in de koelkast).

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen/verdunnen het risico van microbiologische besmetting uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijnen en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor de bewaarvereisten voor verdunde oplossingen.

Het product mag niet worden blootgesteld aan direct zonlicht of intense hitte. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Doxycycline Macure is een heldere, geelbruine oplossing die tijdens het bewaren donkerder kan worden. Dit heeft echter geen invloed op de werking van het product.

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

Amberkleurige glazen ampullen van 5 ml met markering voor het openen van de ampul en geëtiketteerd met een enkele witte ring. Elke verpakking bevat 5 of 10 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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**

Macure Healthcare Limited  
62 Arclight Building, Triq L-Gharbiel  
Is-Swieqi, SWQ 3251  
Malta

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

RVG 133272

**9. DATUM VAN EERTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2025

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 24 november 2025