

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tetracycline HCl CF 250 mg</b> , harde capsules	RVG 53163	
250 mg tetracyclinehydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-1

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tetracycline HCl CF 250 mg, harde capsules.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tetracycline HCl CF 250 mg bevat per capsule 250 mg tetracyclinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

De capsules zijn geel, size 2 en gevuld met geel poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Infecties veroorzaakt door voor tetracycline gevoelige micro-organismen, zoals:

- infecties van de luchtwegen (met inbegrip van KNO - infecties)
- infecties van het urogenitale stelsel met inbegrip van ongecompliceerde gonorrhoe en non-gonokokken-urethritis
- infecties van de huid en weke delen
- infecties van het maagdarmkanaal
- ooginfecties, in het bijzonder trachoom

Infecties door *Salmonella* spp. zijn geen indicatie voor tetracyclinen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Volwassenen:

250 mg elke zes uur: maximaal 2 g per dag.

#### *Pediatrische patiënten*

Kinderen vanaf 8 jaar:

20 - 40 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 4 doses.

De therapie dient te worden voortgezet gedurende 1 tot 3 dagen nadat de karakteristieke symptomen of de koorts zijn verdwenen.

Ongecompliceerde gonorrhoe infecties: 500 mg elke zes uur, gedurende 5 dagen.

Ongecompliceerde nongonokokken urethritis: volwassenen 500 mg elke zes uur gedurende 7 dagen.

Een infectie met *Streptococcus pyogenes* dient ten minste 10 dagen te worden behandeld.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2021	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev. 8.0</b>	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tetracycline HCl CF 250 mg</b> , harde capsules	RVG 53163	
250 mg tetracyclinehydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-2

Doses hoger dan 500 mg zijn niet zinvol omdat geen significante hogere plasmaspiegels worden verkregen.

Bij verminderde nier- of leverfunctie en bij bejaarden is verlaging van de dosering geboden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Wijze van toediening

Tetracycline capsules innemen met een ruime hoeveelheid water 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd.

Bij optreden van maag/darmklachten innemen met voedsel, echter niet met melkproducten.

Om te voorkomen dat capsules in de slokdarm blijven steken, hetgeen tot irritatie of zelfs oesophagus ulcera kan leiden moeten ze met veel vocht in een zittende of staande houding worden ingenomen.

De patiënt mag na het innemen niet onmiddellijk gaan liggen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Zwangerschap en lactatie
- Kinderen jonger dan 8 jaar
- Gecombineerde ernstige nier- en leverinsufficiëntie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Ernstige nierfunctiestoornis

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

Kruisovergevoeligheid en kruisresistentie tussen de tetracyclinen is regel.

Superinfecties door niet-gevoelige micro-organismen kunnen zich voordoen.

Goede medische controle van de patiënt is noodzakelijk. Indien gedurende de therapie nieuwe infecties ontstaan (als gevolg van een resistent micro-organisme) dient de toepassing te worden gestaakt en een adequate behandeling te worden ingesteld. Tot de belangrijkste superinfecties die met toepassing van tetracyclinen zowel oraal als parenteraal gepaard gaan, behoren de intestinale superinfecties.

Bij ernstige diarree met koorts tijdens de behandeling dient pseudomembraneuze colitis of stafylokokken-enteritis als diagnose ernstig te worden overwogen. Staken van de behandeling is dan noodzakelijk; afhankelijk van de diagnose moet resp. oraal vancomycine of cloxacilline worden toegediend en rehydratie toegepast.

Tetracyclinen kunnen de bloedstolling beïnvloeden (verlenging van de protrombinetijd); in verband hiermede dient de toepassing van tetracyclinen bij patiënten met een stoornis in de bloedstolling met terughoudendheid te geschieden.

De anti-anabole werking van tetracyclinen kan een toeneming van het bloedureumstikstofgehalte veroorzaken. Gewoonlijk is dit niet van klinisch belang bij patiënten met een normale nierfunctie.

Verergering van azotemie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Toepassing van tetracyclinen bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie dient onder medische controle te geschieden.

Tetracyclinen kunnen hepatotoxisch zijn, vooral bij toepassing van hoge doseringen, bij toepassing samen met andere hepatotoxische geneesmiddelen of wanneer reeds een lever- of nierinsufficiëntie aanwezig is.

In deze gevallen dient de toepassing van tetracyclinen onder goede medische controle te geschieden (zie ook contra-indicaties).

Fotodermatitis kan zich voordoen.

Patiënten, die aan direct zonlicht of ultraviolet licht zullen worden blootgesteld, dienen te worden gewaarschuwd dat de behandeling bij de eerste tekenen van erytheem moet worden gestaakt.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2021	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev. 8.0</b>	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tetracycline HCl CF 250 mg</b> , harde capsules	RVG 53163	
250 mg tetracyclinehydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-3

Indien bij de behandeling van gonorrhoe coëxistente syfilis wordt vermoed, dienen de geëigende diagnostische procedures te worden gevolgd. Het is noodzakelijk maandelijks serologische proeven te nemen gedurende ten minste 4 maanden.

Tijdens de behandeling met tetracyclinen is verhoogde afscheiding van ascorbinezuur en foliumzuur waargenomen. Deze is doorgaans van weinig klinische betekenis.

#### **Tetracycline HCl CF 250 mg bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Tetracyclinen vormen biologisch inactieve chelaten met metaalionen zoals die voorkomen in antacida, in melkproducten en in ijzerzouten. Gelijktijdige behandeling met antacida of ijzerpreparaten moet daarom vermeden worden. De interactie veroorzaakt enerzijds vermindering van de biologische beschikbaarheid van tetracyclinen; anderzijds storen de tetracyclinen de absorptie van ijzerionen. Actieve kool en ionenwisselaars beïnvloeden de absorptie in ongunstige zin.

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 tetracyclinen verlenging van de protrombinetijd kunnen veroorzaken, versterken zij de werking van anticoagulantia. Aanpassing van de dosis van het anticoagulans kan noodzakelijk zijn. Tetracyclinen kunnen de werking van  $\beta$ -lactamantibiotica antagoneren. Gelijktijdig gebruik van deze middelen wordt ontraden.

De combinatie van een behandeling met tetracyclinen en narcose met methoxyfluraan kan nierbeschadiging veroorzaken.

Tetracyclinen interfereren bij glucosereacties in de urine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Tetracyclinen passeren de placenta.

Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat tetracyclinen schadelijk zijn voor de vrucht, omdat zij de osteogenese vertragen; hierdoor worden de beenderen brozer en wordt de tandontwikkeling ongunstig beïnvloed (irreversibele verkleuring, hypoplasie van het tandemail). Op grond hiervan en wegens het gevaar voor leverbeschadiging bij de moeder wordt toepassing tijdens de zwangerschap ontraden.

Bij toepassing van tetracyclinen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient zwangerschap van tevoren te worden uitgesloten.

Tetracycline wordt met de moedermelk uitgescheiden. In verband met de ongunstige beïnvloeding van bot- en tandontwikkeling van het kind wordt ofwel toediening tijdens borstvoeding ontraden, ofwel dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Bij het incidenteel optreden van duizeligheid, wazig zien of dubbelzien wordt het besturen van machines en voertuigen ontraden. Zie onder Bijwerkingen, zenuwstelsel.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen; de frequentie is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2021	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev. 8.0</b>	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tetracycline HCl CF 250 mg</b> , harde capsules	RVG 53163	
250 mg tetracyclinehydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-5

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering: leverbeschadiging met symptomen zoals braken, koortsaanvallen, icterus, hematomen, melaena, azotemie, verhoogde transaminasewaarden, verlenging van de protrombinetijd.

Behandeling: na innemen water laten drinken, braken opwekken, maagspoelen (bij grote hoeveelheden), laxeren. Antacida toedienen om de absorptie te verminderen.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: tetracycline, ATC-code: J01AA07

Microbiologie.

Tetracycline is een antibacterieel middel. Het behoort tot de groep der tetracyclinen. De werking is bacteriostatisch en berust op de remming van de eiwitsynthese door hechting aan het 30S- en het 50S-gedeelte van ribosomen. Het werkingspectrum is breed.

De gevoeligheid in vitro van enige klinische belangrijke micro-organismen voor tetracycline, kunnen op grond van de minimaal remmende concentratie (MRC) in de volgende groepen worden ingedeeld. Indien de MRC minder is dan 1 µg/ml is het betreffende micro-organisme gevoelig voor tetracycline. Bij een MRC tussen 2 en 4 µg/ml is er sprake van een matige gevoeligheid. Indien de MRC groter is dan 4 µg is er sprake van resistentie.

Tabel 1.

MRC in mg/ml		
gevoelig	matig gevoelig	resistent
< 1 µg/ml	2-4 µg/ml	> 4 µg/ml
bacteriesoort	bacteriesoort	bacteriesoort
Streptococcus viridans	Escherichia coli	Pseudomonas
Streptococcus pyogenes	Salmonella	Proteus
Streptococcus pneumoniae	Shigella	Serratia
Staphylococcus aureus	Bacteroides	Providencia
Staphylococcus epidermis	Bacillus anthracis	Enterokokken
Neisseria gonorrhoeae	Listeria mono-cytogenes	
Propionibacterium acnes	Enterobacter	
Haemophilus influenza	Klebsiella	
Brucella		
Rickettsia		
Chlamydia		
Mycoplasma/Ureaplasma		

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2021	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev. 8.0</b>	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tetracycline HCl CF 250 mg</b> , harde capsules	RVG 53163	
250 mg tetracyclinehydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-6

Het percentage resistente stammen bij van nature gevoelige species kan aan grote lokale variatie onderhevig zijn. Daarom wordt regelmatige resistentiepeiling aanbevolen. De resistentie is doorgaans plasmidegedeerd. Kruisresistentie binnen de groep van tetracyclinen is regel.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie en plasmaspiegels*

Na orale toediening wordt tetracycline snel maar onvolledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt 2 tot 4 uur na toediening bereikt.

De orale biologische beschikbaarheid na toediening op de nuchtere maag bedraagt maximaal 80 %.

Bij gelijktijdige inname van melk, melkproducten of voedsel wordt de absorptie sterk verminderd.

Na een enkelvoudige orale toediening van 250 mg, 500 mg, 1000 mg en 2000 mg worden 3 - 4 uur na inname maximale serumconcentraties van respectievelijk 1,8 - 2,2 µg/ml, 3,6 µg/ml, 2,5 - 4 µg/ml en 3 - 8 µg/ml bereikt.

Na herhaalde toediening van orale doses van 4 x 250 mg tot 4 x 500 mg per dag variëren de plasmaconcentraties respectievelijk van 1,5 - 3 µg/ml en 1,5 - 4 µg/ml.

De gemiddelde tetracycline serumconcentraties na orale toediening zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2.

Gemiddelde tetracycline serum concentraties na orale toediening van verschillende doses tetracyclinehydrochloride.

Dosis (mg)	Dosis (mg/kg)	Tetracycline serum concentratie (µg/ml) op verschillende tijden na orale toediening					
		1-2 u.	3-4 u.	5-7 u.	8-10 u.	11-12 u.	24 u.
250	3-4	1-1,5	1,8-2,2	1,2	-	0,7	0,05
500	~ 7,5	2,5-3,5	3,6	2,9	-	1,7	< 1
1000	~ 15	2,5-3,5	2,5-4	2,0-4	1,5-2,5	0,5-2,0	-
2000	~30	3,5	3,8	3-6	2-5	1-3	-

### *Distributie*

Na orale toediening diffundeert tetracycline goed naar de verschillende weefsels zoals nieren, lever, tonsillen, galblaas, longen, spieren, prostaat, milt en uterus. De diffusie in vetweefsels is gering. Er vindt stapeling in de vorm van een calciumcomplex plaats in groeiend bot- en tandweefsel.

Tetracycline passeert de bloed-liquor barrière in geringe mate. De liquorconcentratie bij normale meninges bedraagt 5 - 10 % van de plasmaconcentratie. Bij ontstoken meninges neemt de concentratie in de liquor cerebrospinalis toe tot 15 - 30 % van de plasmaconcentratie. Bij normale leverfunctie is de concentratie in de gal 5 tot 10 maal zo hoog als die in plasma; een deel van de uitgescheiden hoeveelheid wordt door het bestaan van een enterohepatische kringloop geresorbeerd.

Tetracycline wordt ongeveer voor 24 - 65 % gebonden aan serumproteïnen.

Tetracycline passeert de placenta en komt in concentraties variërend van 50 - 70 % van de plasmaconcentraties in de moeder voor in navelstrengbloed en vruchtwater.

De concentraties in moedermelk variëren van 50 - 100 % van de plasmaconcentratie in de moeder.

De eliminatie halfwaardetijd na orale toediening bedraagt ongeveer 8 - 10 uur, en bij nierfunctiestoornissen 57 - 120 uur.

### *Eliminatie*

Tetracycline wordt na orale toediening zowel met de feces als met de urine in onveranderde vorm uitgescheiden.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2021	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev. 8.0</b>	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tetracycline HCl CF 250 mg</b> , harde capsules	RVG 53163	
250 mg tetracyclinehydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-7

In de urine vindt men respectievelijk na 24 uren en 72 uren, 20 - 30 % en 30 - 60 % van de toegediende dosis terug.

De gemiddelde urine concentratie bij normale dosering bedraagt 100 - 300 µg/ml. In de feces wordt na 24 uren 20 - 50 % van de toegediende dosis teruggevonden.

De eliminatie van tetracycline via de nier verloopt hoofdzakelijk via glomerulaire filtratie.

### 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarboxymethylzetmeel, magnesiumstearaat (E572), gelatine (E441), natriumlaurylsulfaat (E487), chinolinegeel (E104), erytrosine (E127), titaandioxide (E171).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijk verpakking, beneden 25°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PP-tablettencontainers met een PE-deksel à 30, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 1000, 1500, 2000 of 2500 capsules.

Meervouden van 10 in een PVC-Al-strip.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2021	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tetracycline HCl CF 250 mg</b> , harde capsules	RVG 53163	
250 mg tetracyclinehydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-8

RVG 53163

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 1992

Datum van laatste verlenging: 28 april 2017

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 25 augustus 2021

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2021	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev. 8.0</b>	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------