

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN  
8 PAGINA'S

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline dispergeerbaar ratiopharm 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doxycycline dispergeerbaar ratiopharm 100 mg, tabletten bevatten doxycycline monohydraat overeenkomend met 100 mg watervrij doxycycline per tablet.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

De tablet is groen/geel, rond, biconvex met een breukstreep aan één kant. De tablet kan verdeeld worden in gelijk helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES

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

- Infecties van de ademhalingswegen
- Infecties van het urogenitale stelsel
- Gastro-intestinale infecties
- Infecties van de huid en weke delen

Infecties door Salmonella spp. vormen geen indicatie voor tetracyclinen

4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

**Dosering**

Algemene dosering voor volwassenen en kinderen vanaf 8 jaar, zwaarder dan 50 kg:

Beginnisdosis: de eerste dag 200 mg in één of twee doses.

Onderhoudsdosering: 100 mg per dag.

Bij ernstige infecties kan de dosis gedurende de hele behandelingsduur verhoogd worden tot 200 mg per dag.

Algemene dosering voor kinderen vanaf 8 jaar, lichter dan 50 kg:

Beginnisdosis: de eerste dag 4 mg/kg lichaamsgewicht in één dosis.

Onderhoudsdosering: 2 mg/kg lichaamsgewicht.

Bij ernstige infecties kan gedurende de hele behandelingsduur 4 mg/kg gegeven worden.

Ongecompliceerde Gonorrhoe

Mannen: òf 3 tabletten ineens en eventueel na 1 uur herhalen;

òf 2-4 dagen 2 tabletten per dag.

Vrouwen: 2 tabletten per dag tot de infectie genezen is.

Primaire en secundaire syfilis

3 tabletten per dag gedurende tenminste 10 dagen.

De behandeling dient tenminste 24 tot 48 uur na het verdwijnen van de symptomen en koorts te worden voortgezet teneinde het ontstaan van acuut

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN  
8 PAGINA'S

reuma of glomerulonefritis te voorkomen.

Typhus exanthematicus

Een enkele orale dosis van 100-200 mg, afhankelijk van de ernst.

**Wijze van toediening**

De tabletten bij voorkeur tijdens of vlak na de maaltijd innemen. Men kan de tabletten op 2 manieren innemen:

- door de tabletten met een ruime hoeveelheid water door te slikken.
- door de tabletten voor innamen in een half glas water te dispergeren (uiteen te laten vallen) en na goed roeren direct op te drinken.

Het is van belang alle voorgeschreven tabletten volgens schema in te nemen (kuur afmaken).

4.3 CONTRA-INDICATIES

- Overgevoeligheid voor doxycycline of voor één van de hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor tetracyclines.
- Zwangerschap.
- Kinderen tot 8 jaar.

4.4 BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN BIJZONDERE VOORZORGEN BIJ GEBRUIK

Aan patiënten met leverfunctiestoornissen waarbij ernstige uremie optreedt mogen tetracyclines alleen dan worden toegediend indien geen andere therapie mogelijk is, waarbij de dosis overeenkomstig verminderd dient te worden.

Er bestaat een kruisresistentie en kruisovergevoeligheid met andere tetracyclines.

Fotosensibiliteit, die zich manifesteert als een overdreven zonnebrandreactie, kan zich incidenteel voordoen.

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

De anti-anabole werking van de tetracyclinen kan een toename van het bloedureumstikstofgehalte veroorzaken. Tot nu toe verricht onderzoek wijst erop, dat dit met doxycycline bij patiënten met een verminderde nierfunctie niet geschiedt.

Het gebruik van antibiotica kan resulteren in een overgroei door niet-gevoelige micro-organismen. Constante observatie van de patiënt is noodzakelijk. Indien een resistent micro-organisme verschijnt, dient de toepassing van het antibioticum gestaakt te worden en een adequate behandeling te worden ingesteld.

Tot de belangrijkste superinfecties die met toepassing van tetracyclinen gepaard gaan behoren de intestinale superinfecties. Bij ernstige diarree met koorts tijdens de behandeling dient pseudomembraneuze colitis of stafylococcen-enteritis als diagnose ernstig overwogen te worden. Staken van de behandeling is dan noodzakelijk: afhankelijk van de diagnose moet respectievelijk vancomycine of cloxacilline worden toegediend en rehydratie toegepast.

Tetracyclinen kunnen de bloedstolling beïnvloeden (verlenging van de protrombinetijd); in verband hiermee dient de toepassing van tetracyclinen bij patiënten met een stollingsstoornis met terughoudendheid te geschieden (zie ook onder de rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie').

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN 8 PAGINA'S
--

Indien bij de behandeling van gonorrhoe coëxistente syfilis wordt vermoed, dienen geëigende diagnostische procedures te worden verricht, waaronder donkerveldmicroscopie. In al deze gevallen dienen gedurende een periode van tenminste vier maanden serologische tests uitgevoerd te worden.

#### 4.5 INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE

Tetracyclinen vormen biologische inactieve chelaten met metaalionen zoals die voorkomen in antacida, in ijzerzouten of in bismuthzouten.

Gelijktijdige behandeling met aluminium-, calcium- of magnesiumbevattende antacida, ijzerpreparaten of bismuthzouten dient vermeden te worden. De interactie veroorzaakt enerzijds vermindering van de biologische beschikbaarheid van doxycycline, 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.

Omdat van de tetracyclinen is aangetoond dat zij de plasmaprothrombinetijd verminderen, kan het noodzakelijk zijn bij patiënten die een antistollingsbehandeling ontvangen, de dosis van het anticoagulans aan te passen.

Omdat bacteriostatische geneesmiddelen de bactericide werking van bèta-lactam antibiotica zoals penicilline kunnen antagoneren, verdient het aanbeveling de gecombineerde toediening van doxycycline en bèta-lactam antibiotica zoals penicilline te vermijden.

Stoffen die leverenzymen induceren kunnen de halfwaardetijd van doxycycline verkorten. Voorbeelden van zulke stoffen zijn alcohol, barbituraten, carbamazepine en fenytoïne.

Van het gelijktijdig gebruik van tetracyclinen en methoxyfluraan is gemeld dat het resulteerde 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. Tetracyclinen interfereren bij glucosereacties in de urine.

#### 4.6 ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

##### **zwangerschap**

Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat doxycycline schadelijk is voor de vrucht en voor jonge kinderen, omdat het de osteogenese vertraagt, waardoor de beenderen brozer worden en de tandontwikkeling ongunstig wordt beïnvloed (o.a. irreversibele verkleuring tot geel-bruin en hypoplasie van het tandemalle).

Doxycycline dient derhalve niet gebruikt te worden in de zwangerschap. Bij toepassing van tetracyclinen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient zwangerschap van te voren te worden uitgesloten.

##### **borstvoeding**

Aangezien doxycycline in de moedermelk wordt uitgescheiden, waarbij de concentratie 3-40% van de serumconcentratie bedraagt, is het om eerder genoemde redenen ook schadelijk voor de zuigeling.

Doxycycline dient derhalve ook niet gebruikt te worden tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, ofwel dient borstvoeding te worden gestaakt.

#### 4.7 BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN 8 PAGINA'S
--

#### TE BEDIENEN

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van doxycycline op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken. Bij het incidenteel optreden van duizeligheid, wazig zien of dubbelzien wordt het besturen van voertuigen en machines ontraden.

#### 4.8 BIJWERKINGEN

##### Gastrointestinale verschijnselen

Misselijkheid, braken en diarree kunnen optreden. Men kan de eerste twee verschijnselen veelal voorkomen door het antibioticum tijdens de maaltijd te geven.

Minder vaak treden op:

- Anorexie, glossitis, dysfagie.
- Pseudomembraneuze colitis met inflammatoire laesies (met overgroei van candida) in de anogenitale streek.
- Zwarte tong.

Oesofagitis of oesofagusulcera zijn gemeld na orale toediening van doxyclinehydraat bevattende toedieningsvormen, wanneer het middel liggend en/of met onvoldoende vocht wordt ingenomen. In dierexperimenteel onderzoek bleken bij fixeren van doxycyclinemonohydraat-tabletten in de slokdarm geen ulcera te ontstaan.

Vitamine B-deficiëntie kan zich voordoen bij langdurige behandeling met een tetracycline door vernietiging van de vitamine B-producerende bacteriën.

De toepassing van doxycycline kan zoals bij alle tetracyclines soms aanleiding geven tot het ontstaan van enterocolitis als gevolg van een uitgroei van resistente stafylokokken-stammen. Ook kan een uitgroei van *Candida albicans* ontstaan met bijv. diarree, glossitis, stomatitis, proctitis en vaginitis.

##### Huidverschijnselen

Maculopapulaire en erythemateuze uitslag en fotosensibiliteit kunnen optreden.

Fotosensitiviteit wordt besproken in rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

##### Overgevoelighedsreacties

Urticaria, angioneurotisch oedeem, anafylaxie, anafylactoïde purpura, pericarditis, exacerbatie van lupus erythematosus disseminatus en serumziekte treden zelden op.

Zeer zelden treedt exfoliatieve dermatitis op.

##### Lever

Een abnormale leverfunctie en hepatitis zijn in zeldzame gevallen gerapporteerd.

##### Bloedbeeldverstoring

Hemolytische anemie, thrombocytopenie, neutropenie, eosinofilie en vermindering van de prothrombine-activiteit.

##### Zenuwstelsel

Bomberende fontanel als gevolg van verhoogde (benigne) intercraniale druk bij zuigelingen. Meningeale prikkeling met papiloedeem bij volwassenen. Dit kan gepaard gaan met de symptomen hoofdpijn, misselijkheid, tinnitus,

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN 8 PAGINA'S
--

duizeligheid en wazig zien of dubbelzien.

Deze verschijnselen zijn reversibel; na het staken van de therapie verdwijnen de symptomen binnen enkele dagen of weken.

#### Bot en tanden

Groeiend bot en tandontwikkeling worden nadelig beïnvloed (beenderen worden brozer, irreversibele verkleuring van tanden).

#### Nier

Stijging van het bloedureum(stikstof)gehalte (door het anti-anabole effect), verergering van azotemie bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Overige bijwerkingen

Van tetracyclinen is gemeld dat zij, indien gedurende langere perioden toegediend, bruin-zwarte macroscopische verkleuring van de schildklier produceren. Bij onderzoek werden behoudens een enkel geval geen afwijkingen van de schildklierfunctie gemeld.

### 4.9 OVERDOSERING

#### **Symptomen van overdosering**

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

#### **Behandeling van overdosering**

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. Het spoelen van de maag is een betere maatregel. Heamodialyse heeft geen invloed op de eliminatie van doxycycline. Als absorptieverhinderende maatregel kan volstaan worden met de toediening van actieve kool en een laxans.

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

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

##### **Farmacotherapeutische groep**

Doxycycline is een bacteriostatisch breed spectrum antibioticum, werkzaam tegen verschillende Grampositieve en Gramnegatieve micro-organismen.

##### **Werkingsmechanisme en Farmacodynamische effecten**

##### Microbiologie

De werkzaamheid tegen de diverse micro-organismen is weergegeven in onderstaand schema:

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN  
8 PAGINA'S

In vitro activiteit	Gemiddelde minimaal remmende concentratie (MRC)		
	0.1 - 1 µg/ml	1 -10 µg/ml	10 - 100 µg/ml
Grampositieve micro-organismen	Str.pneumoniae Str.haemolyticus Str.viridans Str.faecalis Staph.aureus L.monocytogenes	Clostridium sp.	
Gramnegatieve micro-organismen	N.gonorrhoeae N.meningitidis H.influenzae Brucella sp.	E.coli Enterobacter sp. Klebsiella sp. Bacteroides sp.	Proteus sp. Ps.aeruginosa
Overige micro-organismen	Mycoplasma sp.	Chlamydiae Rickettsiae	

N.B. De gevoeligheidsgraad van gevoelige micro-organismen kan aan lokale variatie onderhevig zijn.

## 5.2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

### Absorptie

Doxycycline wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. Tot nu toe verricht onderzoek wijst er op dat de absorptie van doxycycline in tegenstelling tot die van andere tetracyclinen niet noemenswaardig wordt beïnvloed door innemen van voedsel of melk. Tetracyclinen vormen biologisch inactieve chelaten met metalen. Bij de gebruikelijke dosering van 200 mg op de eerste dag gevolgd door 100 mg per dag schommelt de serum spiegel tussen 1,5 en 3 microgram/ml. Gemiddelde piekserumspiegels van 2,6 tot 3,0 microgram/ml worden na 2 uur waargenomen. Zij nemen tot ca. 1,5 microgram/ml af na 24 uur.

### Verdeling

De eitwitbinding van doxycycline bij pH = 7,4 varieert van 89,1 ± 3,3% (n = 46, dialysemethode) tot 91,1 ± 4,6% (n = 16, ultracentrifugemethode). Het distributievolume als percentage van het lichaamsgewicht is 158%, dat wil zeggen 1,58 l/kg lichaamsgewicht. Evenmin als de andere tetracyclinen passeert doxycycline in noemenswaardige hoeveelheden de bloed-hersenbarrière. Bij ontstoken meninges neemt de concentratie in de cerebrospinale vloeistof toe.

Na absorptie diffundeert doxycycline goed naar de weefsels.

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

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

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN  
8 PAGINA'S

Biotransformatie

Meestal wordt doxycycline niet in belangrijke mate gebiotransformeerd. Echter in enkele gevallen, waar een leverenzym inductor gelijktijdig met doxycycline is toegediend, is een verminderde halfwaardetijd aangetoond.

Eliminatie

Doxycycline wordt gedeeltelijk (ca. 40% van de geabsorbeerde dosis) via de nieren uitgescheiden. Het overblijvende deel van de doxycycline, dat niet via de nieren wordt uitgescheiden, wordt verondersteld uitgescheiden te worden via de darmmucosa door directe diffusie in het darmlumen. Het wordt tot een inactief complex aan fecaal materiaal gebonden.

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

Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan de renale excretie dalen tot 1-5%/72 uur (kreatinine klaring < 10 ml/min). Onderzoekingen hebben geen significant verschil in serumhalfwaardetijd voor doxycycline (18-22 uur) aangetoond bij individuen met normale of ernstig verminderde nierfunctie. Bij deze laatste groep wordt de intestinale weg van excretie belangrijker en wordt het doxycycline zo geëlimineerd.

Hemodialyse heeft geen invloed op de halfwaardetijd van doxycycline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN

microkristallijn cellulose, talk, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat, siliciumdioxide en gezuiverd water

6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID

De werking van doxycycline neemt af in aanwezigheid van metaal- of ijzerhoudende stoffen. (zie ook onder 4.5)

6.3 HOUDBAARHEID

5 jaar in PVC-Aluminium blisterverpakking  
3 jaar in HDPE container met PP deksel

6.4 SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

PVC-aluminium blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C.  
HDPE container met PP deksel: geen speciale bewaarcondities

6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING

PVC-Aluminium blisterverpakking met 8, 10, 100 tabletten  
HDPE container met PP deksel met 100 tabletten.

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN  
8 PAGINA'S

6.6 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN

Geen bijzondere vereisten

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

ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012 HK Haarlem,  
Nederland

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

RVG 16491

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

8 Augustus 1994

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening 23 juni 2010 betreft de rubrieken: 3, 4.3  
en 6