SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vibratab 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is doxycycline.
Elk tablet bevat 104,1 mg doxycyclinemonohydraat, equivalent aan 100 mg doxycycline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lichtgele, grijsachtig gele of licht beige ronde tabletten met een breukstreep op een kant en de inscriptie “VN” op de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Doxycycline is geïndiceerd voor de behandeling van infecties te wijten aan gevoelige pathogene kiemen bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 8 jaar. Men moet rekening houden met de hoge prevalentie van resistentie bij bepaalde pathogene kiemen: zie rubriek 5.1.

- Rickettsiosen: Spotted fever groep (Rocky Mountain spotted fever en andere rickettsiosen verantwoordelijk voor spotted fever), Tyfus en Scrubtyfus-groep
- Q-koorts
- Luchtweginfecties: atypische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*
- Infecties van het urogenitaal stelsel:
- Niet-gecompliceerde urethritis/cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- epididymo-orchitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- syfilis in geval van penicillineallergie
- lymphogranuloma venereum
- acute aandoening van het bekken
- Gastro-intestinale infecties: adjuvante behandeling van cholera
- Lyme-artritis stadium I (met inbegrip van de huidvorm of erythema migrans)
- Leptospirose
- Papulopustuleuze acne vulgaris
- Behandeling en profylaxe van malaria

Zoals bij andere antibiotica moet de informatie over de preventie van lokale resistentie en de officiële aanbevelingen aangaande het voorschrijven van antibiotica nagelezen worden vooraleer doxycycline voor te schrijven.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

- Luchtweginfecties: 200 mg de eerste dag (in één enkele inname of in 2 x 100 mg met een interval van 12 uur); de daaropvolgende onderhoudsdosis bedraagt 100 mg per dag gedurende 5 tot 10 dagen
- Uretritis/cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*: 2 x 100 mg per dag gedurende 7 dagen
- Epididymo-orchitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*: 2 x 100 mg per dag gedurende 10 dagen
- Primaire en secundaire syfilis: 2 x 100 mg per dag gedurende 14 dagen
- Lymphogranuloma venereum: 2 x 100 mg per dag gedurende 21 dagen
- Acute aandoening van het bekken: 2 x 100 mg per dag gedurende 10 dagen. Steeds in combinatie met een antibioticum actief tegen *N. gonorrhoeae*, anaëroben, facultatieve Gram-negatieve bacteriën en streptokokken
- Adjuvante behandeling van cholera: 300 mg in een unieke dosis
- Lyme-artritis stadium I (met inbegrip van de huidvorm of erythema migrans): 100-200 mg per dag gedurende 10-20 dagen
- Leptospirose: 2 x 100 mg per dag gedurende 7 dagen
- Papulopustuleuze acne vulgaris: 50 mg per dag tot 12 weken
- Behandeling van malaria veroorzaakt door *P. falciparum*, afkomstig uit gebieden waar chloroquineresistente stammen voorkomen: 200 mg per dag (in een enkele inname of in 2 x 100 mg met een interval van 12 uur) gedurende minstens 7 dagen. Men moet steeds combineren met een snelwerkend schizonticide
- Profylaxe van malaria: alleen voor gebieden waar chloroquineresistente stammen van *P. falciparum* voorkomen, in geval van intolerantie tegen of contra-indicatie van mefloquine of van de combinatie atovaquone/proguanil, alsook voor reizen van korte duur (< 4 maanden). De dosering bedraagt 100 mg per dag. De profylaxe begint 1 tot 2 dagen voor het vertrek, wordt voortgezet gedurende het verblijf (minder dan 4 maanden) tot 4 weken na het malariagebied te hebben verlaten.
- Rickettsiosen: Spotted fever groep (Rocky Mountain spotted fever en andere rickettsiosen verantwoordelijk voor spotted fever), Tyfus en Scrubtyfusgroep: 100 mg om de 12 uur. Patiënten moeten gedurende ten minste 3 dagen na het verdwijnen van de koorts worden behandeld en tot er klinische verbetering zichtbaar is. Minimale duur van de behandeling is 5-7 dagen.
- Q-koorts: Acuut: 100 mg om de 12 uur gedurende 14 dagen..

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 dient zorgvuldig te worden verantwoord in gevallen waar andere geneesmiddelen niet beschikbaar zijn, vermoedelijk niet effectief zijn of gecontra-indiceerd zijn.

Voor kinderen van 45 kg of minder - aanvangsdosis:

Behandeling van acute infecties: 4,4 mg/kg (in één enkele inname of twee gefractioneerde innamen) met een onderhoudsdosis van: 2,2 mg/kg (in één enkele inname of twee gefractioneerde innamen). Bij het behandelen van ernstigere infecties dient gedurende de gehele behandeling tot 4,4 mg/kg te worden gegeven.

Rickettsiosen: Spotted fever groep (Rocky Mountain spotted fever en andere rickettsiosen verantwoordelijk voor spotted fever), Tyfus en Scrubtyfus-groep: 2.2 mg/kg tweemaal per dag. Patiënten moeten gedurende ten minste 3 dagen na het verdwijnen van de koorts worden gevolgd. Minimale duur van de behandeling is 5-7 dagen.

Behandeling van malaria: 4 mg/kg (hetzij in één enkele inname, hetzij in twee innamen met een interval van 12 uur) de eerste dag, gevolgd door 2 mg/kg (in één enkele inname of in twee gefractioneerde innamen) gedurende minstens 6 dagen. Men dient steeds te combineren met een snelwerkend schizonticide.

Profylaxe van malaria: 2 mg/kg in één enkele inname per dag. De profylaxe begint 1 tot 2 dagen voor het vertrek, wordt voortgezet gedurende het verblijf (minder dan 4 maanden) tot 4 weken na het malariagebied te hebben verlaten.

Voor kinderen van meer dan 45 kg – dosering voor volwassenen moet worden toegediend bij de behandeling van acute infecties, de behandeling en profylaxe van malaria en de behandeling van rickettsiosen.

Kinderen onder de 8 jaar
Doxycycline mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar vanwege het risico op verkleuring van de tanden. (zie rubrieken 4.4 en 4.8)

Dosering in geval van nierinsufficiëntie:
Voor patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis niet aangepast worden.
De huidige studies tonen aan dat de toediening van doxycycline in de gebruikelijke aanbevolen dosissen geen aanleiding geeft tot een overmatige accumulatie van dit antibioticum bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Gebruik bij dialysepatiënten:
Hemodialyse en peritoneale dialyse veranderen de serumhalfwaardetijd van doxycycline niet.

Dosering in geval van leverinsufficiëntie:
Doxycycline moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Om het risico op irritatie en ulceratie van de slokdarm te verminderen is de toediening van een adequate hoeveelheid vloeistof (100 ml of een half glas) met de tabletvorm van de klasse der tetracyclines aanbevolen. Men moet minstens 30 minuten wachten alvorens te gaan liggen.
De tabletten kunnen ook ingenomen worden als een suspensie in ongeveer 50 ml water.

In geval van maagirritatie kunnen melk of voedsel gebruikt worden zonder de absorptie van het geneesmiddel te schaden. Studies toonden aan dat de absorptie van doxycycline niet significant gewijzigd wordt door de gelijktijdige inname van voedsel. Melk en melkproducten blijken de absorptie van oraal doxycycline minder te beïnvloeden dan de absorptie van tetracycline.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor elke vorm van tetracycline of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een reeds bestaand slokdarmletsel.
- Vibratab mag niet toegediend worden aan pediatrische patiënten van 8 jaar of jonger, behalve bij ernstige of levensbedreigende pathologieën, wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's, vooral wanneer geen alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubriek 4.4).
- Vibratab is gecontra-indiceerd tijdens het 2e en 3e trimester van de zwangerschap en de borstvoeding tenzij in geval van levensbedreigende pathologieën (bv. Rickettsiosen zoals Rocky Mountain spotted fever), wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's – en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

In elk geval, gebruik van doxycycline tijdens de zwangerschap is niet aanbevolen en zou enkel voorgeschreven dienen te worden als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is, en de behandelingsduur zou zo kort mogelijk moeten zijn.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen ter hoogte van de slokdarm (oesofagitis en ulceraties), soms ernstige, zijn gemeld met doxycycline. De patiënten moeten het geneesmiddel innemen met een voldoende hoeveelheid vloeistof en 30 minuten wachten alvorens te gaan liggen (zie rubriek 4.2). Indien er zich symptomen zoals dysfagie en retrosternale pijn voordoen, moet men overwegen de inname van het geneesmiddel te staken en de oorsprong van de symptomen te achterhalen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van slokdarmreflux.

Gevallen van pseudomembraneuze colitis zijn waargenomen met bijna alle antibacteriële geneesmiddelen, waaronder doxycycline: ofschoon sommige gevallen van lichte ernst waren, waren andere gevallen levensbedreigend. De symptomen kunnen bestaan uit: overvloedige waterige

(soms bloederige) diarree, ernstige buikpijn en buikkrampen, misselijkheid, dehydratie, koorts. Zonder behandeling kunnen deze symptomen aanleiding geven tot peritonitis, shock en een toxisch megacolon.

Een colitis geassocieerd met de antibiotherapie kan optreden gedurende de behandeling of binnen de 2 maanden volgend op het einde van de behandeling. Het gebruik van darmperistaltiek-remmers is gecontra-indiceerd. Een zorgvuldige anamnese is nodig om het verband tussen de antibiotherapie en het optreden van diarree vast te stellen.

De toediening van antibiotica kan occasioneel de vermenigvuldiging van niet-gevoelige micro-organismen in de hand werken, met inbegrip van schimmels zoals *Candida*. De symptomen kunnen frequente episoden van vaginitis, witte vloed of jeuk omvatten. Indien zich een superinfectie met opportunistische pathogenen voordoet, dient de behandeling te worden stopgezet en vervangen door een adequate therapie.

Het antianabole effect van de tetracyclines kan het bloedureumstikstof doen toenemen. De huidige klinische ervaring toont aan dat dit fenomeen niet te vrezen is met doxycycline bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Vibratab moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met leverinsufficiëntie.
Er zijn zeldzame gevallen van leverdisfunctie gesignaleerd; zij waren te wijten aan de orale en parenterale toediening van tetracyclines, waaronder doxycycline.

Bij langdurige behandeling is een regelmatige controle van de organische functies noodzakelijk door middel van laboratoriumproeven, meer bepaald hematopoïetische, renale en hepatische functieproeven.

Ernstige huidreacties, zoals exfoliatieve dermatitis, polymorf erytheem, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij patiënten die doxycycline kregen (zie rubriek 4.8). Als zich ernstige huidreacties voordoen, dient doxycycline onmiddellijk te worden gestaakt en vervangen door een geschikte behandeling.

Bepaalde personen behandeld met tetracyclines, waaronder doxycycline, vertoonden een fotosensibiliteit die zich manifesteerde in de vorm van overmatige epidermale reacties op zonnestralen. Het risico op fototoxiciteit kan hoger zijn bij personen onder langdurige behandeling (profylaxe van malaria, behandeling van acne), vooral bij grotere lichtintensiteit zoals in de tropen.
Een zonnecrème of een zonnebrandcrème met een totale bescherming dienen te worden overwogen. Patiënten die waarschijnlijk aan direct zonlicht of ultraviolette straling zullen worden blootgesteld, dienen ervan in kennis te worden gesteld dat een dergelijke reactie kan voorkomen met de tetracyclines. De behandeling dient bij de eerste tekens van erytheem te worden stopgezet.

De behandeling van een geslachtsziekte vereist gepaste diagnostische procedures. Patiënten die doxycycline nemen voor de behandeling van een seksueel overdraagbare ziekte lopen een risico om nog andere seksueel overdraagbare infecties op te lopen. Een goed beheer en de controle van deze patiënten is aanbevolen.

Ofschoon doxycycline niet gedegradeerd wordt tot toxische epianhydroderivaten, zoals gemeld werd voor andere tetracyclines, moet het gebruik van vervallen tabletten worden vermeden.

Vibratab moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten die anesthesie met methoxyfluraan ondergaan (zie rubriek 4.5).

Tetracyclines kunnen een exacerbatie van systemische lupus erythematosus (SLE) uitlokken (zie rubriek 4.8).

Omdat er een kans is op zwakke neuromusculaire blokkade, moet men voorzichtig zijn met de toediening van tetracyclines aan patiënten met myasthenia gravis.

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.

Goedaardige intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) werd geassocieerd met het gebruik van tetracyclines waaronder doxycycline (zie rubriek 4.8). Dit kan gepaard gaan met de volgende symptomen: hoofdpijn, wazig zien, dubbel zien, visueel verlies, misselijkheid, braken, tinnitus, retrobulbaire pijn, fotopsie. Papiloedeem kan worden bevestigd met fundoscopie. Goedaardige intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) is meestal van voorbijgaande aard na stopzetting van de behandeling, maar er zijn gevallen gemeld van permanent zichtverlies na goedaardige intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) met tetracyclines waaronder doxycycline. Als er zich visuele stoornissen voordoen tijdens de behandeling, is een onmiddellijke oftalmologische evaluatie nodig. Aangezien de intracraniële druk verhoogd kan blijven gedurende verschillende weken na stopzetting van het geneesmiddel, moeten patiënten gevolgd worden tot ze stabiel zijn. Gelijktijdige toediening van isotretinoïne en doxycycline moet vermeden worden aangezien geweten is dat ook isotretinoïne goedaardige intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) uitlokt.

Pediatrische patiënten

Evenals de andere tetracyclines vormt doxycycline een stabiel calciumcomplex in ieder botweefsel in opbouw. Een vermindering van de fibulagroeisnelheid is waargenomen bij premature die tetracycline toegediend kregen in dosissen van 25 mg/kg om de 6 uur. Deze reactie bleek reversibel te zijn na stopzetting van de toediening van het middel.

De toediening van geneesmiddelen uit de klasse van de tetracyclines gedurende de tandontwikkeling (tijdens de tweede helft van de zwangerschap, de neonatale periode en bij kinderen tot de leeftijd van 8 jaar) kan een onomkeerbare verkleuring van de tanden (geelachtig, grijsachtig, bruinachtig) teweegbrengen. Deze bijwerking komt meer voor bij langdurige toediening, maar is ook waargenomen na herhaalde korte kuren. Tandemail-hypoplasie is ook gemeld. Gebruik doxycycline bij kinderen jonger dan 8 jaar alleen als verwacht wordt dat de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's bij ernstige of levensbedreigende aandoeningen (bv. Rocky Mountain spotted fever), alleen als er geen adequate alternatieve therapieën zijn (zie rubriek 4.3).

Hoewel het risico op permanente tandverkleuring zeldzaam is bij kinderen tussen 8 en 12 jaar, moet het gebruik van doxycycline zorgvuldig worden verantwoord in situaties waarin andere geneesmiddelen niet beschikbaar zijn, niet effectief zijn of gecontra-indiceerd zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een verlenging van de protrombinetijd is gemeld bij bepaalde patiënten behandeld met warfarine en doxycycline. Een vermindering van de plasmaprotrombine-activiteit is waargenomen bij gebruik van tetracyclines; het is bijgevolg soms noodzakelijk om bij patiënten behandeld met cumarine-antistollingsmiddelen de dosis van deze laatste te verminderen.

Aangezien bacteriostatica de bactericide werking van bètalactams kunnen belemmeren, is het aanbevolen om de concomitante toediening van doxycycline en bètalactams te vermijden.

Antacida die aluminium, calcium of magnesium bevatten of andere geneesmiddelen die deze of andere kationen bevatten (zoals strontiumranelaat), alsook bismuthzouten, verminderen de absorptie van doxycycline en zijn daarom gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig met dit geneesmiddel worden behandeld.

Ook in geval van gelijktijdige behandeling met ijzerhoudende preparaten, moet tussen de inname van deze stoffen en de toediening van Vibratab tabletten een zo groot mogelijke tijdsspanne in acht genomen worden.

De gelijktijdige inname van fenytoïne, barbituraten, carbamazepine of alcohol vermindert de eliminatiehalfwaardetijd van doxycycline waarvan de therapeutische doeltreffendheid gehandhaafd zal blijven voor zover het in twee giften per dag wordt toegediend.

De doeltreffendheid van een contraceptieve behandeling door oestroprogestativa kan worden verminderd door de gelijktijdige toediening van antibiotica.

Een verhoogde nefrotoxiciteit is vastgesteld bij bepaalde patiënten die tetracyclines toegediend kregen en een anesthesie met methoxyfluraan ondergingen.

Isotretinoïne mag niet tegelijkertijd met een tetracycline worden toegediend.

De gelijktijdige inname van rifampicine kan de serumconcentratie en bijgevolg de doeltreffendheid van doxycycline verminderen.

De gelijktijdige inname van methotrexaat kan het risico op toxiciteit van methotrexaat verhogen.

Interacties met de laboratoriumtesten
De interferentie met de fluorescentietest kan valse verhogingen van de urinaire catecholamineconcentraties teweegbrengen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Gezien de beschikbare klinische gegevens (tetracyclines dringen door tot in de botten en de tanden binnen tijdens de groei, hetgeen een omkeerbare vertraging van de botvorming, een onomkeerbare verkleuring van de tanden en een mogelijk verhoogd risico op cariës kan veroorzaken), is Vibratab echter gecontra-indiceerd tijdens het 2e en 3e trimester van de zwangerschap, tenzij in geval van levensbedreigende pathologieën (bv. Rickettsiosen zoals Rocky Mountain spotted fever), wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's - en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubrieken 4.3 en 4.4). In elk geval, gebruik van doxycycline tijdens de zwangerschap is niet aanbevolen en zou enkel voorgeschreven dienen te worden als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is, en de behandelingsduur zou zo kort mogelijk moeten zijn.
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Tetracyclines worden in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten bij pasgeborenen/zuigelingen waarschijnlijk zijn.
De concentratie in de moedermelk bedraagt ongeveer 30 tot 40% van de plasmaconcentratie bij de moeder. Doxycycline mag niet toegediend worden gedurende de borstvoeding, tenzij in geval van levensbedreigende pathologieën (bv. Rickettsiosen zoals Rocky Mountain spotted fever) wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de risico's – en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is(zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Vruchtbaarheid
Er zijn geen effecten aangetoond op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten na toediening van doxycycline, de effecten op de mannelijke vruchtbaarheid werden niet bestudeerd (zie rubriek 5.3). Klinische gegevens over de schadelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet beschikbaar.

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

De effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen werden niet bestudeerd. Er bestaan geen elementen die wijzen op een mogelijke beïnvloeding van deze vaardigheden door Vibratab.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen (incidentie ≥1/100 tot <1/10) zijn: misselijkheid, braken, proliferatie van candidiasis met vaginitis, fotosensitiviteitsreacties en huiduitslag. Ernstige overgevoeligheidsreacties zoals anafylactische shock en DRESS zijn zelden gemeld en kunnen fatale gevolgen hebben.
De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten behandeld met tetracyclines, waaronder doxycycline. Ze zijn opgenomen per klasse van orgaansysteem en per frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak ≥ 1/10**	**Vaak ≥ 1/100, < 1/10**	**Soms ≥ 1/1.000, < 1/100**	**Zelden ≥ 1/10.000, <1/1.000**	**Zeer zelden <1/10.000**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Trombocytopenie, Hemolytische anemie, Neutropenie, Eosinofilie		
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid (inclusief anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, Henoch-Schönleinpurpura, Angio-oedeem, Verergering van systemische lupus erythematosus (zie rubriek 4.4), Dyspnoe, Serumziekte, Perifeer oedeem, Netelroos), Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Jarisch-Herxheimer-reactie (zie rubriek 4.4)[a,d]		
Endocriene aandoeningen				Bruin-zwarte microscopische verkleuring van de schildklier		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen				Verminderde eetlust	Hypoglykemie	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn		Uitstulping van de fontanel[f], Goedaardige intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri)[f]		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Oorsuizen		

Oogaandoeningen				Visuele stoornis[g]		
Hartaandoeningen				Pericarditis, Tachycardie		
Bloedvat-aandoeningen				Aangezichtsroodheid, Hypotensie		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, Braken	Dyspepsie (maagzuur/ gastritis)	Pancreatitis [a], Pseudomembraneuze colitis, Colitis veroorzaakt door *Clostridium difficile*, Oesofagale ulcus, Oesofagitis, Enterocolitis, Inflammatoire letsels (met superinfectie door *Candida*) in de anogenitale streek, Abdominale pijn, Diarree, Dysfagie, Glossitis		Tandverkleuring[b]
Lever- en galaandoeningen				Hepatotoxiciteit, Hepatitis, Leverfunctie abnormaal		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Fotosensibi-liteitsreactie[c], huiduitslag waaronder maculopapuleuze en erythemateuze uitslag		Toxische necrose van de opperhuid, Syndroom van Stevens-Johnson, Polymorf erytheem, Exfoliatieve dermatitis, Fixed-drug eruption, Hyperpigmentatie van de huid[a,c], Foto-onycholyse		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Arthralgie Myalgie		
Nier- en urineweg-aandoeningen				Bloedureumstikstof verhoogd		
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Proliferatie van *Candida*, waaronder vaginitis, vaginale vloed en vaginale jeuk				

[a] Deze bijwerking werd spontaan gemeld tijdens postmarketing surveillance en werd niet waargenomen in klinische onderzoeken. De frequentie is berekend met behulp van de volgende regel: de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de frequentie is kleiner of gelijk aan 3/X, waarbij X is gelijk aan 3833, het aantal patiënten dat tijdens klinische en epidemiologische onderzoeken aan het geneesmiddel is blootgesteld.

[b.] Een omkeerbare en oppervlakkige verkleuring van de permanente tanden is gemeld bij gebruik van doxycycline maar de frequentie kan niet worden bepaald aan de hand van beschikbare gegevens.

[c] Het fototoxiciteitsrisico is dosisafhankelijk en mogelijk hoger bij personen die langdurig worden behandeld (zie rubriek 4.4).

[d] In het kader van spirocheet-infecties behandeld met doxycycline.

[e] Bij chronisch gebruik van doxycycline.

[f] In combinatie met tetracyclines, waaronder doxycycline, is goedaardige intracraniële hypertensie gemeld met mogelijke symptomen van hoofdpijn, braken, visuele stoornissen, waaronder wazig zien, scotoma, diplopie of permanent verlies van het gezichtsvermogen. Het optreden van klinische symptomen, waaronder hoofdpijn of visuele stoornissen, zou een mogelijke diagnose van intracraniële hypertensie kunnen suggereren (zie rubriek 4.4).

[g] Geassocieerd met goedaardige intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri), zie rubriek 4.4.

Evenals de andere tetracyclinen vormt doxycycline een stabiel calciumcomplex in ieder botweefsel in opbouw. Een vermindering van de fibulagroeisnelheid is waargenomen bij prematuren die tetracycline oraal toegediend kregen in dosissen van 25 mg/kg om de 6 uur. Deze reactie bleek reversibel te zijn na stopzetting van de toediening van het middel (zie rubriek 4.4 en 4.6).

De toediening van geneesmiddelen uit de klasse van de tetracyclines gedurende de tandontwikkeling (vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, zuigelingenleeftijd en kinderen tot de leeftijd van 8 jaar) kan een onomkeerbare verkleuring van de tanden (geelachtig, grijsachtig, bruinachtig) teweegbrengen. Deze bijwerking komt meer voor bij langdurige toediening, maar is ook waargenomen na herhaalde korte kuren. Tandglazuur-hypoplasie is ook gemeld (zie rubriek 4.4 en 4.6).

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Aanpak:
Bij overdosering dient de behandeling te worden gestaakt en moet een symptomatische behandeling in combinatie met een ondersteunende behandeling worden ingesteld. Dialyse heeft geen invloed op de serumhalfwaardetijd van het geneesmiddel en is dus waardeloos voor de behandeling van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Doxycyclinemonohydraat is een antibioticum, synthetisch bereid uit oxytetracycline. De chemische naam van dit lichtgele kristallijne poeder is alfa-6-deoxy-5-oxytetracycline. Doxycycline heeft een hoge graad van lipoïdoplosbaarheid en een geringe affiniteit voor calciumbinding. Het is zeer stabiel in normaal menselijk serum. Doxycycline wordt niet gedegradeerd tot een epianhydro-vorm.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik
ATC-code: J01AA02

Werkingsmechanisme

Doxycycline remt de eiwitsynthese door te binden aan de 30S subeenheid van bacteriële ribosomen. Het beïnvloedt ook de onderdelen van de bacterieachtige eiwitsynthese van subcellulaire plastiden in sommige protozoa. Doxycycline is in de eerste plaats een bacteriostaticum. Doxycycline is werkzaam tegen een breed scala van Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, waaronder atypische en onontbeerlijke intracellulaire bacteriën (spirochaetes, rickettsia, chlamydia, mollicutes), en sommige protozoa.

Resistentie

Resistentie aan tetracyclines is meestal te wijten aan ribosomale bescherming (door binding van eiwitten die normaal gesproken oplosbaar zijn aan de ribosomen) en effluxmechanismes. Inactivatie van tetracyclines kan voorkomen in sommige organismen zoals *Bacteroides* spp.

Uitersten van gevoeligheidstesten

De uitersten voor de gevoeligheidstesten van de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST - versie 5.0, 2015) worden hieronder weergegeven.

Organismen	MIC-uitersten (mg/l)	
	Gevoelig (≤ S)	**Resistent (R >)**
Staphylococcus spp.	1	2
Streptococcus pneumoniae	1	2
Streptococcus groepen A, B, C, G	1	2
Haemophilus influenzae	1	2
Moraxella catarrhalis	1	2
Campylobacter jejuni en *coli*	--[1]	--[1]

[1]Tetracycline (S ≤ 2 mg/l; R>2 mg/l) kan gebruikt worden om de gevoeligheid aan doxycycline na te gaan.

Organismen	Zone diameter breakpoints (mm)	
	Gevoelig (≥ S)	**Resistent (R <)**
Staphylococcus spp.	23	20
Streptococcus pneumoniae	--[A]	--[A]
Streptococcus Groepen A, B, C, G	23	20
Haemophilus influenzae	--[A]	--[A]
Moraxella catarrhalis	--[A]	--[A]
Campylobacter jejuni en *coli*	--[1]	--[1]

[A]Isolaten die gevoelig zijn voor tetracycline (S ≤ 25 mm; R < 22 mm) zijn ook gevoelig voor doxycycline, maar sommige die resistent zijn tegen tetracycline kunnen gevoelig zijn voor doxycycline. Tetracycline-resistente isolaten moeten getest worden voor gevoeligheid voor doxycycline met een MIC-methode.
[1]Tetracycline (S ≥ 30 mm; R < 30 mm) kan gebruikt worden om de gevoeligheid voor doxycycline na te gaan.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De verhouding van de oppervlakte onder de concentratie-tijd curve (AUC) voor het vrij geneesmiddel tot de minimaal inhiberende concentratie (MIC) van het geneesmiddel voor het infecterende organisme (AUC/MIC) is de parameter die het best correleert met de werkzaamheid van doxycycline.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

Werkzaamheid tegen de pathogenen opgelijst onder elke indicatie die *in vitro* gevoelig waren aan doxycycline is aangetoond in klinische studies.

Luchtweginfecties
Atypische micro-organismen

- *Mycoplasma pneumoniae*

Gram-positieve micro-organismen

- *Streptococcus pneumoniae*

Gram-negatieve micro-organismen

- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

Infecties van het urogenitaal stelsel
Atypische micro-organismen

- *Chlamydia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*

Gram-negatieve micro-organismen

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Treponema pallidum*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Klebsiella gtranulomatis*

Gram-negatieve en Gram-positieve anaërobe micro-organismen

Huidinfecties
Gram-positieve micro-organismen

- *Propionibacterium acnes*

Gastro-intestinale infecties
Gram-negatieve micro-organismen

- *Vibrio cholera*

Vectorgedragen infecties en zoönosen
Gram-negatieve micro-organismen

- *Borrelia burgdorferi*
- *Leptospira* spp.

Rickettsiae
Coxiella burnetii
Orientia tsutsugamuchi
Protozoa

- *Plasmodium falciparum*

Antibacteriële activiteit tegen andere relevante pathogenen

Klinische werkzaamheid tegen de volgende pathogenen is niet aangetoond alhoewel *in vitro* studies suggereren dat ze gevoelig zouden zijn voor doxycycline in afwezigheid van verworven resistentiemechanismen.

Gram-positieve micro-organismen
Staphylococcus spp.
Clostridium spp.

Gram-negatieve micro-organismen
Brucella spp.

Andere micro-organismen
Chlamydophila spp.
Andere rickettsia

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Doxycycline wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. Tot nu toe verricht onderzoek wijst erop dat de resorptie van doxycycline in tegenstelling tot die van andere tetracyclines niet noemenswaardig wordt beïnvloed door het innemen van voedsel. Melk en melkproducten blijken de absorptie van oraal doxycycline minder te beïnvloeden dan de absorptie van tetracycline. In aanwezigheid van metalen vormen de tetracyclines biologisch inactieve chelaten. Gelijktijdige toediening met antacida en ijzerpreparaten dient derhalve vermeden te worden.

Na toediening van de gebruikelijke dosering van 200 mg eenmaal per dag gevolgd door 100 mg per dag schommelt de serumspiegel van doxycycline tussen 1,5 en 3,0 µg/ml. Twee uur na de toediening worden gemiddelde piekserumspiegels van 2,6 tot 3,0 µg/ml waargenomen. Na 24 uur bereiken de gemiddelde concentraties ongeveer 1,5 µg/ml.

De onderstaande tabel geeft de gemiddelde serumconcentraties (µg/ml) na toediening van respectievelijk:
(1) 100 mg doxycycline om de 12 uur de eerste dag en vervolgens 50 mg om de 12 uur de volgende dagen

(2) 100 mg doxycycline om de 12 uur de eerste dag en vervolgens 100 mg om de 24 uur de volgende dagen
(3) 100 mg doxycycline om de 12 uur

Dosering	Serumspiegel (µg/ml) na								
	1 u	2 u	8 u	12 u*	24 u*	48 u*	72 u*	96 u*	144 u*
(1)	1,346	1,440	1,061	0,876	1,250	1,124	N.B.	1,294	1,279
(2)	1,374	1,302	1,027	0,887	1,515	1,042	N.B.	0,711	0,714
(3)	1,413	1,107	0,936	1,005	1,831	N.B.	2,651	N.B.	2,519

* onmiddellijk voor de dosis
N.B.: niet beschikbaar

Distributie

De eiwitbinding van doxycycline bij pH = 7,4 varieert van 89,1 ± 3,3% (n = 47, dialysemethode) tot 91,1 ± 4,6% (n = 16, ultracentrifugemethode).
De eliminatiehalfwaardetijd van doxycycline na herhaalde toedieningen bedraagt 18 tot 22 uur.

Het distributievolume als percentage van het lichaamsgewicht is 158, d.w.z. 1,58 l/kg lichaamsgewicht. Evenmin als de andere tetracyclines passeert doxycycline in noemenswaardige hoeveelheden de bloedhersenbarrière.
Na absorptie diffundeert doxycycline snel naar de weefsels.

Biotransformatie

Meestal wordt doxycycline niet in belangrijke mate gebiotransformeerd. Echter in enkele gevallen waar een leverenzym-inductor gelijktijdig met doxycycline werd toegediend, is een verminderde serumhalfwaardetijd vastgesteld.

Eliminatie

Doxycycline wordt gedeeltelijk (ca. 40% van de geresorbeerde dosis) via de nieren in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Het deel van doxycycline dat niet via de nieren wordt uitgescheiden, wordt verondersteld uitgescheiden te worden via de darmmucosa door directe diffusie in het darmlumen, waar het tot een inactief complex aan fecaal materiaal gebonden wordt. Hoewel met de gal slechts een klein percentage van de dosis wordt uitgescheiden, zijn de concentraties van doxycycline in de gal meestal 5 tot 10 maal hoger dan die in het serum. De renale uitscheiding van doxycycline bedraagt ongeveer 40% in 72 uur bij normale nierfunctie (creatinineklaring van ongeveer 75 ml/min).

Lineariteit/non-lineariteit

Doxycycline lijkt een lineaire farmacokinetiek te vertonen.

Nierinsufficiëntie

Studies toonden geen significant verschil aan in halfwaardetijd van doxycycline bij individuen met een normale of ernstig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) kan de renale uitscheiding dalen tot 1-5% in 72 uur; bij deze laatste groep wordt de intestinale weg van excretie belangrijker en wordt doxycycline zo geëlimineerd.

Hemodialyse heeft geen invloed op de serumhalfwaardetijd van doxycycline.

Leverinsufficiëntie

Er werden geen farmacokinetische studies uitgevoerd in patiënten met leverinsufficiëntie.

Kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar)

In de populatie is uit de beperkte farmacokinetische gegevens van doxycycline (de concentratie als functie van de tijd) 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/u/70 kg, N=11) niet significant verschilde van kinderen van >8 tot 18 jaar (3,27 [1,11-8,12] l/u/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/u, N=10) niet significant van degenen van >8 tot 18 jaar (0,081 [0,035-0,126] l/kg/u, N=8). 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/u, N=1) en degenen van >8 tot 18 jaar (0,044 [0,014-0,121] l/kg/u, 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.

Oudere patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over farmacokinetische parameters in oudere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen bewijzen van een effect op de vruchtbaarheid gevonden in een studie waarbij vrouwelijke ratten doxycycline toegediend kregen voor het paren, tijdens de dracht en lactatieperiode aan dosissen gelijk aan 8 keer de menselijke dosis op basis van mg/m². Het effect op de mannelijke vruchtbaarheid werd niet nagegaan.

Er werden geen dierstudies op lange termijn uitgevoerd om het carcinogeen vermogen van doxycycline te evalueren. Wel werden er tekens van oncogene activiteit waargenomen bij ratten in studies die gelijkaardige antibiotica gebruikten, namelijk oxytetracycline (tumoren van de bijnieren en de hypofyse) en minocycline (tumoren van de schildklier).

Zo ook, ofschoon er geen mutageniteitsstudies werden uitgevoerd met doxycycline, werden er positieve resultaten geregistreerd in *in vitro* proeven op zoogdiercellen bij gebruik van gelijkaardige antibiotica (tetracycline, oxytetracycline).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal silicium, microkristallijne cellulose en magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking met 10 en 100 gleuftabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

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

BE126481

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 1984
Datum van laatste verlenging: 30 november 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2024 24E08