

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 1 van 10

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DOXYNORD 10 mg/ml siroop
(Doxycycline hyclaate)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is doxycycline hyclaate.

De siroop à 10mg/ml bevat doxycycline hyclaate, overeenkomstig met 10 mg doxycycline per ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop: gele suspensie, homogeen na schudden, met een fruitige smaak en geur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Doxycycline wordt gebruikt bij de behandeling van infecties, veroorzaakt door gevoelige pathogene bacteriën. Men moet rekening houden met een verhoogd resistentiepercentage bij bepaalde pathogene bacteriën : zie rubriek 5.1.

- **Infecties van de luchtwegen**
 - atypische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*
- **Infecties van de tractus urogenitalis**
 - ongecompliceerde urethritis / cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
 - epididymo-orchitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
 - syfilis in geval van allergie voor penicilline
 - lymphogranuloma venereum
 - acute bekkenandoening
- **Exanthematische tyfus**
- **Infecties van de tractus gastro-intestinalis**
 - ondersteunende behandeling van cholera
- **Lyme-arthritis in stadium I (inclusief de cutane vorm of erythema migrans)**
- **Leptospirose**
- **Acne vulgaris papulopustulosa**
- **Behandeling en profylaxe van malaria**

4.2. Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

- Infecties van de luchtwegen: 200 mg op de eerste dag (in één enkele inname of 2 x 100 mg met een tijdsinterval van 12 uur), gevolgd door een onderhoudsdosis van 100 mg per dag gedurende 5 à 10 dagen.
- Urethritis / 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.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 2 van 10

- 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 bekkenandoening : 2 x 100 mg per dag gedurende 10 dagen. Dit telkens in combinatie met een antibioticum werkzaam tegen *N. gonorrhoea*, anaëroben, facultatieve gramnegatieve bacteriën en streptokokken.
- Exanthematische tyfus : éénmalige dosis van 100 mg of 200 mg.
- Ondersteunende behandeling van cholera: éénmalige dosis van 300 mg.
- Lyme-artritis in stadium I (inclusief de cutane vorm of erythema migrans) : 100 tot 200 mg per dag gedurende 10 tot 20 dagen.
- Leptospirose: 2 x 100 mg per dag gedurende 7 dagen.
- Acne vulgaris papulopustulosa : 50 mg per dag tot 12 weken.
- Behandeling van malaria veroorzaakt door *P.falciparum*, herkomstig uit gebieden waar chloroquineresistente stammen voorkomen: 200 mg per dag (in één enkele dosis of 2 x 100 mg met een tijdsinterval van 12 uur) gedurende tenminste 7 dagen. Dit moet altijd gecombineerd worden met een snelwerkend schizonticide.
- Malaria profylaxe : uitsluitend voor gebieden waar chloroquineresistente stammen voorkomen als alternatief voor mefloquine of voor de combinatie atovaquone / proguanil in geval van intolerantie of contra-indicatie, alsook voor reizen van korte duur (< 4 maanden). De dosis bedraagt 100 mg per dag. De profylactische behandeling wordt gestart 1 tot 2 dagen vóór het vertrek, wordt voortgezet gedurende het verblijf (minder dan 4 maanden), alsook gedurende de 4 weken die volgen op het verlaten van het malariagebied.

Kinderen ouder dan 8 jaar

Gewicht ≤ 50 kg

Behandeling van malaria : 4mg/kg (hetzij in één enkele dosis, hetzij in twee doses om de 12u) de eerste dag, gevolgd door 2mg/kg (in één enkele dosis of in twee doses) gedurende tenminste 6 dagen. Dit moet altijd gecombineerd worden met een snelwerkend schizonticide.

Malaria profylaxe : 2mg/kg in één enkele dagelijkse dosis. De profylactische behandeling wordt gestart 1 tot 2 dagen vóór het vertrek, wordt voortgezet gedurende het verblijf (< 4 maanden), alsook gedurende de 4 weken die volgen op het verlaten van het malariagebied.

Gewicht > 50 kg

Behandeling van malaria en malaria profylaxe : zie dosering volwassenen.

Wijze van toediening

Indien maagirritatie optreedt, kunnen melk of voedsel gebruikt worden zonder de absorptie van het geneesmiddel in het gedrang te brengen. Studies hebben aangetoond dat de absorptie van doxycycline niet noemenswaardig beïnvloed wordt door het gelijktijdig innemen van voedsel. Melk en melkproducten lijken minder invloed te hebben op de absorptie van orale doxycycline dan op de absorptie van tetracycline.

Tot op heden verricht onderzoek toont aan dat de toediening van doxycycline in de gebruikelijke aanbevolen doses niet leidt tot een overdreven ophoping van het antibioticum bij patiënten met nierinsufficiëntie.

4.3. Contra-indicaties

Behoudens andersluidend advies van de arts mag DOXYNORD 10 mg/ml siroop niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 8 jaar, noch aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Doxycycline is gecontraïndiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn aan één van de tetracyclines en / of aan één van de andere bestanddelen van het geneesmiddel (hulpstoffen). Doxycycline is gecontraïndiceerd bij patiënten met een preëxistent oesophageus letsel.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 3 van 10

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Met doxycycline werden bijwerkingen ter hoogte van de slokdarm (oesophagitis en ulceratie) gemeld, waarvan sommige ernstig. Patiënten dienen het geneesmiddel in te nemen met een voldoende hoeveelheid vloeistof en dienen na inname 30 minuten te wachten alvorens te gaan liggen (zie rubriek “4.2. Dosering en wijze van toediening”). Indien symptomen zoals dysfagie en retrosternale pijnen optreden, moet men overwegen om de inname van het geneesmiddel te stoppen en dient de oorzaak van de symptomen te worden nagegaan. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van oesophageale reflux.

Gevallen van colitis pseudomembranosa werden vastgesteld bij quasi alle antibiotica, inclusief doxycycline : sommige gevallen waren mild van aard, andere levensbedreigend. De symptomen kunnen zijn : overvloedige waterige diarree (soms bloederig), ernstige buikpijn en buikkrampen, misselijkheid, dehydratatie en koorts. Zonder behandeling kunnen deze symptomen leiden tot peritonitis, shock en toxisch megacolon. Colitis te wijten aan een antibiotherapie kan voorkomen gedurende of binnen de 2 tot 3 weken volgend op de behandeling met doxycycline.

Deze diagnose moet dus voor ogen gehouden worden bij patiënten die diarree krijgen tengevolge van de toediening van antibiotica. De diagnose van colitis te wijten aan antibiotherapie is over het algemeen gebaseerd op klinische symptomen. Ze kan bevestigd worden door endoscopische waarneming van colitis pseudomembranosa of door het zichtbaar voorkomen van *Clostridium difficile* en van toxines in de stoelgang. In dat geval volstaat het de behandeling met doxycycline te onderbreken en een aangepaste behandeling op te starten.

Het gebruik van antibiotica kan incidenteel een toename van niet-gevoelige micro-organismen, inclusief schimmels zoals *Candida*, in de hand werken. De symptomen kunnen herhaalde periodes van vaginitis, vaginale vloeijing of jeuk inhouden. Indien een superinfectie met opportunistische pathogene bacteriën zich voordoet, dient de behandeling te worden gestaakt en vervangen door een adequate therapie.

De antianabole werking van de tetracyclines kan een toename van het ureumstikstof in het bloed veroorzaken. Klinische proeven tot op heden wijzen erop dat dit fenomeen niet te vrezen is met doxycycline bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Zeldzame gevallen van leverstoornis werden gemeld : ze waren te wijten aan de orale en parenterale toediening van tetracyclines, inclusief doxycycline.

Bij de behandeling op lange termijn moeten de orgaanfuncties regelmatig worden gecontroleerd met klinisch biologische proeven, in het bijzonder testen van de hemopoëse en van de nier- en de leverfunctie.

Fotosensibiliteit, die zich manifesteert als een overdreven zonnebrandreactie, is waargenomen bij bepaalde patiënten die tetracycline innamen. Het risico op fototoxiciteit is mogelijk hoger bij patiënten onder langdurige behandeling (malaria profylaxe, behandeling van acné), vooral als de lichtintensiteit hoog is zoals in tropische landen. Patiënten die in aanmerking komen om aan direct zonlicht of ultraviolette straling te worden blootgesteld, dienen ervan in kennis te worden gesteld dat een dergelijke reactie kan optreden met tetracyclines. De behandeling dient bij de eerste tekens van een huiderythem te worden stopgezet.

Interactie met bepaalde cumarine anticoagulantia kan zware implicaties hebben voor de patiënt.

Ofschoon doxycycline niet gedegrademd wordt tot toxische epianhydro derivaten zoals dit wel gemeld is voor andere tetracyclines, moet het gebruik van vervallen capsules, tabletten of siroop worden vermeden.

DOXYNORD 10 mg/ml siroop bevat sorbitol hetgeen een licht laxerend effect kan hebben. Dit geneesmiddel mag niet toegediend worden aan patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen inzake intolerantie voor fructose.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 4 van 10

DOXYNORD 10 mg/ml siroop bevat ook butylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat die een allergische reactie kunnen uitlokken (soms vertraagd).

DOXYNORD 10 mg/ml siroop bevat ook natriummetabisulfiet, een sulfietderivaat, die in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en bronchospasmen kan veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor sulfieten.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een verlengde protrombinetijd werd gesignaleerd bij bepaalde patiënten die warfarine en doxycycline innemen. Omdat van de tetracyclines is aangetoond dat zij de plasma-trombogene werking verminderen, kan het noodzakelijk zijn bij patiënten die met cumarine anticoagulantia worden behandeld, de dosis daarvan te verlagen.

Omdat bacteriostatische geneesmiddelen de bactericide werking van de β -lactams kunnen belemmeren, verdient het aanbeveling de gelijktijdige toediening van doxycycline en β -lactams te vermijden.

Antacida die aluminium, calcium of magnesium bevatten, of andere geneesmiddelen die deze kationen bevatten, evenals bismutzouten verminderen de absorptie van doxycycline en zijn daarom gecontraïndiceerd 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 DOXYNORD 10 mg/ml siroop een zo groot mogelijke tijdsspanne in acht genomen worden.

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

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

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

Isotretinoïne mag niet tegelijkertijd met een tetracycline worden toegediend.

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

Interacties met laboratoriumtests :

Interferentie met de fluorescentieproef kan valse verhogingen van de urinaire catecholaminen veroorzaken.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van doxycycline bij de zwangere vrouw bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. De concentratie die in het bloed van de foetus werd waargenomen is 30% van de concentratie die in het bloed van de moeder werd waargenomen.

Tetracyclines dringen door tot in de beenderen en de tanden tijdens de groei, hetgeen een omkeerbare vertraging van de beendergroei, een onomkeerbare verkleuring van de tanden en een eventueel verhoogd risico op cariës kan veroorzaken.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 5 van 10

Borstvoeding

Tetracyclines zijn terug te vinden in de moedermelk na toediening van één van deze derivaten. De concentratie in de moedermelk bedraagt ongeveer 30 tot 40% van de plasmaspiegel bij de moeder. Doxycycline is gecontraïndiceerd tijdens de borstvoeding.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot het effect van doxycycline op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen gegevens bekend die een mogelijke verandering van deze vaardigheden suggereren.

4.8. Bijwerkingen

<u>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</u>	<u>Frequentie</u>	<u>Bijwerkingen</u>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden	hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie et eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	zelden	overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische shock, anafylaxie, anafylactoïde reacties, anafylactoïde purpura, angioneurotisch oedeem, exacerbatie van lupus erythematosus disseminatus, dyspnee, serumziekte, perifeer oedeem en urticaria
Endocriene aandoeningen	zelden	microscopisch waarneembare (bruin-zwarte) verkleuring van de schildklier
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zelden	anorexia
	zeer zelden	hypoglycemie
Zenuwstelselaandoeningen	soms	hoofdpijn
	zelden	bomberende fontanel bij pasgeborenen en goedaardige intracranieële drukverhoging bij volwassenen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	zelden	oorsuizen
Hartaandoeningen	zelden	pericarditis, tachycardie
Bloedvataandoeningen	zelden	congestieve opwellingen, hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	misselijkheid
	vaak	braken
	soms	diarree, glossitis
	zelden	buikpijn, dysphagie, dyspepsie, enterocolitis, colitis pseudomembranosa, diarree met <i>C. difficile</i> en inflammatoire laesies (met

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 6 van 10

		superinfectie door <i>Candida</i>) in de anogenitale zone
Lever- en galaandoeningen	zelden	leverstoornis, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	huidreacties door fotosensibiliteit
	soms	huiduitslag waaronder maculopapuleuze en erythematuze uitslag
	zelden	polymorf erythema, exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische necrose van de huid
	Zeer zelden	Foto-onycholyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zelden	arthralgie et myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaak	proliferatie van <i>Candida</i> , in het bijzonder vaginitis, vaginale vloeijing en vaginale jeuk
Onderzoeken	zelden	toename van ureumstikstof in het bloed

Zoals andere tetracyclines, vormt doxycycline een stabiel calciumcomplex in alle groeiende beenderweefsels. Men heeft een vertraging van de groei van het kuitbeen vastgesteld bij prematuren onder behandeling van tetracyclines a rato van 25mg/kg om de 6 uur. Deze reactie is omkeerbaar vanaf het moment dat de medicatie stopgezet wordt.

De toediening van geneesmiddelen uit de categorie der tetracyclines gedurende de tandontwikkeling (vanaf de tweede trimester van de zwangerschap, neonatale periode, kinderjaren tot 8 jaar) kan een onomkeerbare verkleuring van de tanden (geel, grijs, bruin) teweegbrengen. Deze bijwerking is frequenter bij langdurige toediening, alhoewel het ook werd vastgesteld bij herhaalde korte behandelingen. Glazuurhypoplasie werd ook gemeld.

4.9. Overdosering

In geval van overdosering moet de inname van het geneesmiddel worden stopgezet en dient een symptomatische behandeling te worden gestart met een ondersteunende therapie. Dialyse heeft geen invloed op de serumhalfwaardetijd van het geneesmiddel en is bijgevolg van geen nut bij de behandeling van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Doxycycline 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 lipoplosbaarheid en een geringe affiniteit voor calciumbinding. Het is zeer stabiel in normaal menselijk serum. Doxycycline wordt niet geëdeerd tot een epianhydro-vorm.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 7 van 10

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: systemische antibiotica

ATC-code: J01AA02

Doxycyclinehydraat is in de eerste plaats een bacteriostaticum; men vermoedt dat zij haar antibacteriële werking uitoefent door inhibitie van de eiwitsynthese. Doxycycline is actief tegen een breed spectrum van grampositieve en gramnegatieve micro-organismen.

Microbiologie

Kritische concentraties :

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

Soort		Gevoelig	Resistent
Enterobacteriën	Doxycycline	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	Doxycycline	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	Doxycycline	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Haemophilus</i> spp.	Tetracycline*	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tetracycline*	≤ 0,25 mg/l	≥ 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Tetracycline*	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Streptococcus non-pneumococcus</i>	Tetracycline*	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Vibrio cholerae</i>	Tetracycline*	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l

* Deze waarden zijn ook geldig voor doxycycline

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Soort		Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tetracycline*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	Tetracycline*	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

* Deze waarden zijn ook geldig voor doxycycline

Antibacterieel spectrum

Voor bepaalde soorten kan het resistentiepercentage variëren in functie van de geografische locatie en van de tijd. Het is dus nuttig om te beschikken over informatie betreffende de prevalentie van de lokale resistentie, in het bijzonder voor de behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk, is het wenselijk om een deskundig advies te verkrijgen, hoofdzakelijk wanneer het belang van het geneesmiddel bij bepaalde infecties in het geding kan gebracht worden omwille van het lokale resistentiepercentage. Deze gegevens kunnen enkel een bepaalde richting aangeven i.v.m. de kans op gevoeligheid van een bacteriestam aan doxycycline.

Kruisresistentie is de regel voor de antibiotica van de groep der tetracyclines.

Gewoonlijk gevoelige soorten*

Gramnegatieve aëroben

Borrelia burgdorferi

Vibrio cholerae

Anaëroben

Propionibacterium acnes

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 8 van 10

Andere

Chlamydia trachomatis

Leptospira spp.

Mycoplasma pneumoniae

Rickettsia spp.

Treponema pallidum

* Beschouwd als zijnde gevoelig volgens de literatuur en de therapeutische aanbevelingen

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

a. Absorptie

Doxycycline wordt bijna volledig geresorbeerd na orale toediening. Tot op heden verricht onderzoek wijst erop dat de resorptie van doxycycline in tegenstelling tot sommige andere tetracyclinen niet noemenswaardig wordt beïnvloed door het innemen van voedsel. Melk en melkproducten lijken de absorptie van orale doxycycline minder te beïnvloeden dan de absorptie van tetracycline. In aanwezigheid van metalen vormen de tetracyclinen biologisch inactieve chelaten. Gelijktijdige toediening met antacida of ijzerpreparaten dient derhalve vermeden te worden.

Na toediening van de gebruikelijke dosering van 200 mg eenmaal per dag gevolgd door 100 mg per dag schommelen de serumspiegels van doxycycline tussen 1,5 en 3 µg/ml. Gemiddelde serumpieken van 2,6 tot 3,0 µg/ml worden 2 uur na de toediening waargenomen. De concentraties dalen gemiddeld tot ca. 1,5 µg/ml na 24 uur.

De tabel hieronder geeft de gemiddelde serumspiegels (µg/ml) weer 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

Dosis	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

* juist voor de dosis

N.B. : niet beschikbaar

b. 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 bloed-hersenbarrière.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 9 van 10

Na absorptie diffundeert doxycycline snel naar de weefsels.

c. Metabolisme

Meestal wordt doxycycline niet in belangrijke mate gemetaboliseerd. Echter in enkele gevallen waar een leverenzyminductor gelijktijdig werd toegediend, is een verminderde serumhalfwaardetijd vastgesteld.

d. Excretie

Doxycycline wordt gedeeltelijk (ca. 40% van de geabsorbeerde dosis) via de nieren in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Het deel dat niet via de nieren wordt uitgescheiden, wordt verondersteld uitgescheiden te worden via de darmmucosa door directe diffusie in het darmlumen, waar doxycycline geïnactiveerd wordt door vorming van een complex met faecaal materiaal. Hoewel met de gal slechts een klein percentage van de toegediende dosis wordt uitgescheiden, zijn de concentraties van doxycycline in de gal meestal 5 à 10 maal hoger dan die in het serum. Onderzoekingen hebben aangetoond dat er geen significant verschil was tussen de serumhalfwaardetijd van doxycycline bij individuen met een normale nierfunctie en die bij individuen met een ernstig verminderde nierfunctie. De nieruitscheiding van doxycycline bedraagt ongeveer 40% in 72 uur wanneer de nierfunctie normaal is (creatinineklaring ongeveer 75ml/min). Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 10ml/min) kan deze eliminatie terugvallen tot 1-5% in 72 uur; in dit geval gaat de intestinale weg van excretie overwegen en wordt doxycycline zo geëlimineerd. Hemodialyse heeft geen invloed op de serumhalfwaardetijd van doxycycline.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen onderzoek op lange termijn gevoerd op dieren om het carcinogeen potentieel van doxycycline te evalueren. Er werden echter tekenen van oncogene activiteit waargenomen bij ratten tijdens onderzoeken met gelijkaardige antibiotica, met name oxytetracycline (tumoren van de bijnieren en van de hypofyse) en minocycline (schildkliertumoren).

Alhoewel er geen onderzoek werd gevoerd naar het mutageen potentieel van doxycycline, werden eveneens positieve resultaten geregistreerd bij in vitro proefnemingen op borstcellen met gelijkaardige antibiotica (tetracycline, oxytetracycline).

De orale toediening van doxycycline a rato van 250mg/kg/dag heeft geen zichtbare effecten op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten. Er werd geen onderzoek gedaan naar mogelijke effecten van doxycycline op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Calciumchloride hexahydraat – sorbitoloplossing (kristalliserend) - simaldraat - polyvidone K30- glycerol - butylparahydroxybenzoaat - propylparahydroxybenzoaat - natriumsaccharinaat - natriummetabisulfiet – aroma van framboos (derog. nr. 42/116) en appel - natriumhydroxyde - simethicone emulsie – gezuiverd water.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

48 maanden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren op kamertemperatuur (15° – 25° C), DOXYNORD 10 mg/ml siroop behoudt zijn werkzaamheid tot de aangegeven dag op de verpakking.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken	Doxynord 10 mg/ml siroop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Pagina 10 van 10

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Fles met 60 ml, met maatlepel van 5 ml.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

NordMedica A/S Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken

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

BE056962

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

24/05/1968

10. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE TEKST

November 2009

Goedkeuringsdatum : 30/11/2009.