

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline dispers Rofold 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doxycycline dispers Rofold 100 mg bevat per tablet doxycyclinemonohydraat, overeenkomend met 100 mg doxycycline.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Infecties veroorzaakt door gram-positieve en gram-negatieve micro-organismen, die gevoelig zijn voor doxycycline zoals:

- infecties van de luchtwegen (met inbegrip van KNO-infecties)
- infecties van het urogenitaalstelsel met inbegrip van ongecompliceerde gonorrhoe, non-gonokokken, urethritis en syfilis (bij patiënten die allergisch of intolerant zijn voor penicillines of cefalosporinen)
- infecties van de huid en weke delen
- infecties van het maagarmkanaal
- ooginfecties, in het bijzonder trachoom

Infecties veroorzaakt door Salmonella spp. zijn geen indicatie voor tetracyclines.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gebruikelijke dosering voor volwassenen is 200 mg (2 tabletten) gedurende de eerste dag van de behandeling (in 1 of 2 giften). Daarna 100 mg (1 tablet) elke 24 uur.

Gonorrhoe:

Mannen: acute gonokokken urethritis:

- a. een enkele dosis van 300 mg, eventueel na een uur gevolgd door een tweede dosis van 300 mg.
- b. een twee- tot vierdaagse kuur van 200 mg per dag.

Vrouwen: acute gonokokken infecties:

200 mg per dag totdat de infectie genezen is.

Primaire en secundaire syfilis:

300 mg per dag gedurende tenminste 10 dagen.

Bij streptokokken infecties, in het bijzonder veroorzaakt door Strept.  $\beta$ -haemolyticus A, dient de behandeling 10 dagen te worden voortgezet om het ontstaan van acuut reuma of glomerulonefritis te voorkomen.

Bij kinderen ouder dan 8 jaar en zwaarder dan 50 kg:

dient de volwassen dosering te worden toegediend. Doxycycline tabletten zijn niet geschikt voor toepassing bij kinderen ouder dan 8 jaar maar met een lichaamsgewicht minder dan 50 kg.

De tabletten moeten met een ruime hoeveelheid water worden ingenomen in zittende of staande houding of er kan een suspensie van worden bereid, die tijdens de maaltijden kan worden ingenomen.

Het juiste aantal tabletten moet in een glas met ongeveer 50 ml water geheel uiteenvallen.

Naar smaak kan eventueel een limonadesiroop toegevoegd worden. Daarna moet goed geroerd worden, zodat een suspensie ontstaat, waarna alles opgedronken moet worden; daarna het glas

met eenzelfde hoeveelheid vocht vullen en dit wederom opdrinken om de eventueel achtergebleven restanten te verwijderen.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor doxycycline of andere tetracyclinen
- Zwangerschap en lactatie
- Kinderen jonger dan 8 jaar
- Gecombineerde ernstige nier- en leverinsufficiëntie
- Ernstige leverfunctiestoornissen

#### 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere 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 de 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 hiermee 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 bloedureum(stikstof)gehalte 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 hepatoxische 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.

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.

In het geval van een langdurige behandeling dient een periodieke laboratoriumcontrole van orgaansystemen waaronder onderzoek van de haematopoietische-, de renale- en de leverfunctie plaats te vinden. Indien bovennormale waarden gevonden worden, dient de behandeling te worden gestaakt.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Doxycycline vormt biologisch inactieve chelaten met metaalionen zoals die voorkomen in antacida, ijzerzouten of bismuthzouten. Gelijktijdige behandeling met aluminium of magnesium bevattende antacida, ijzerpreparaten of bismuthzouten dient vermeden te worden. De interactie veroorzaakt enerzijds vermindering van de biologische beschikbaarheid van tetracyclinen; anderzijds storen de tetracyclinen de absorptie van ijzerionen. Deze middelen dienen niet binnen 2 uur met doxycycline tegelijk gegeven te worden. 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 doxycycline dat in zuur milieu beter oplosbaar is dan in alkalisch milieu.

Aangezien doxycycline verlenging van de protrombinetijd kan veroorzaken, versterkt doxycycline de werking van anticoagulantia. Aanpassing van de dosis van het anticoagulans kan noodzakelijk zijn. Doxycycline kan de werking van beta-lactam-antibiotica antagoneren. Gelijktijdig gebruik van deze middelen wordt ontraden.

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

Doxycycline is in verband gebracht met verlaagde plasma ethinyloestradiol spiegels bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Dit kan leiden tot doorbraak-bloedingen en, in zeldzame gevallen, tot zwangerschap.

Doxycycline interfereert bij glucosereacties in de urine.

De halfwaardetijd van doxycycline kan sterk verkort zijn bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die inductie van leverenzymen veroorzaken (o.a. barbituurzuurderivaten en carbamazepine).

Stoffen zoals alcohol, barbituraten, carbamazepine en fenytoïne induceren leverenzymen en verminderen de halfwaardetijd van doxycycline.

#### 4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

##### Gebruik tijdens de zwangerschap

Doxycycline passeert de placenta.

Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat doxycycline schadelijk kan zijn voor de vrucht, omdat doxycycline de osteogenese vertraagt; 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 dient doxycycline niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap.

Bij toepassing van doxycycline bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient zwangerschap van te voren te worden uitgesloten.

##### Gebruik tijdens de lactatie

Doxycycline 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 de bekwaamheid om machines te gebruiken

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit produkt op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Bij het incidenteel optreden van duizeligheid, wazig zien of dubbelzien wordt het besturen van voertuigen en bedienen van machines ontraden.

#### 4.8 Bijwerkingen

Gastro-intestinaal: anorexia, misselijkheid, braken, diarree, glossitis, dysfagie, enterocolitis met inbegrip van stafylokokkenenteritis, pseudomembreuze colitis en Inflammatoire laesies (met overgroei van Candida) in de anogenitale streek, pruritus ani, zwarte tong, stomatitis.

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

De gastro-intestinale bijwerkingen doen zich hoofdzakelijk voor afhankelijk van de hoogte van de dosering en van de behandelingsduur.

Lever: Leverbeschadiging soms gepaard gaande met pancreatitis, bij langduig gebruik of bij lever- of nierinsufficiëntie.

Huid en allergische reacties:

Maculopapulaire en erythemateuze uitslag. Exfoliatieve dermatitis (weinig frequent). Urticaria, angioneurotisch oedeem, anafylaxie, anafylactoïde purpura, pericarditis, exacerbatie van lupus erythematosus disseminatus. Fotodermatitis (zie ook Waarschuwingen en voorzorgen).

Hematologisch: Hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie, eosinofilie. Vermindering van de protrombine-activiteit.

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

Nieren: Een enkel geval van acute verslechtering van de nierfunctie is gemeld bij een patiënt met nier-insufficiëntie. Dit effect was reversibel na het staken van de therapie met doxycycline.

Zenuwstelsel: Benigne verhoogde intracraniale druk met meningeale prikkeling met papil-oedeem is bij oudere kinderen en volwassenen gemeld; dit kan gepaard gaan met de symptomen hoofdpijn, misselijkheid, tinnitus, duizeligheid en wazig zien of dubbel zien. Deze verschijnselen zijn reversibel; na staken van de therapie verdwijnen de symptomen binnen enkele dagen of weken.

Overig: Stijging van het bloedureum(stikstof)gehalte (door het anti-anabole effect), verergering van azotemie bij patiënten met nierinsufficiëntie. Vestibulaire stoornissen, vertigo en gezichtsstoornissen waaronder hallucinaties (zeldzaam) scotoma en dubbelzien.

#### 4.9 Overdosering

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

Behandeling: na inname water laten drinken en laten braken. Bij grote hoeveelheden is het zinvol de maag te spoelen. Daarna dient geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (natriumsulfaat) te worden gegeven. Hemodialyse heeft geen invloed op de eliminatie van doxycycline.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline dispers Rofold 100 mg is een antibacterieel middel. Het behoort tot de groep der tetracyclinen. De werking is bacteriostatisch en berust op 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 klinisch belangrijke micro-organismen voor Doxycycline dispers Rofold 100 mg, uitgedrukt als de gemiddelde minimum remmende concentratie (MRC), is vermeld in de volgende tabel:

<b>In het algemeen gevoelig</b>	<b>In het algemeen matig gevoelig</b>	<b>Doorgaans resistent</b>
MRC $\leq$ 1 $\mu$ g/ml	MRC 2-4 $\mu$ g/ml	MRC $>$ 4 $\mu$ g/ml
$\alpha$ - en $\beta$ -hemolytische streptokokken Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis Neisseria gonorrhoeae Propionibacterium acnes Haemophilus influenza Brucella Rickettsia Chlamydia Mycoplasma/ Ureaplasma	Escherichia coli Enterobacter Klebsiella Salmonella Shigella Bacteroides Bacillus anthracis Listeria monocytogenes	Pseudomonas Proteus Serratia Providencia Enterokokken

Streptococci species: Een deel van de stammen van Streptococcus pyogenes en van Streptococcus faecalis is resistent gebleken voor tetracyclines. Tetracyclines dienen dan ook niet te worden toegepast voor streptococci infecties tenzij het organisme gevoelig is bevonden. Voor infecties van de bovenste luchtwegen veroorzaakt door groep A beta-hemolytische streptococci is penicilline het gebruikelijke middel der keuze (ook profylaxe van acuut rheuma).

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 plasmide gemedieerd.

Kruisresistentie binnen de groep Tetracyclinen is regel.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening wordt doxycycline goed geabsorbeerd (70-90%). In tegenstelling tot andere tetracyclinen heeft voedsel (met name melkproducten) slechts weinig invloed op de absorptie. Na inname van 100 of 200 mg wordt in 2 uur een maximale plasma-concentratie bereikt van

gemiddeld 1,8 resp. 2,6 µg/ml. De concentratie daalt langzaam. Na 24 uur is bij inname van 200 mg de concentratie nog 0,9-1,45 µg/ml. Tetracyclinen zijn onderhevig aan een enterohepatische kringloop.

**Distributie:**

Doxycycline gaat over in de meeste organen en lichaamsvloeistoffen en de concentratie is dan vaak hoger dan de corresponderende serumconcentratie. Bij normale leverfunctie is de concentratie in de gal een veelvoud van die in het plasma.

Het passeert de hersen-liquor barrière moeilijk. Bij ontstoken meninges neemt de concentratie in de cerebrospinale vloeistof toe. De concentratie in subcutaan vetweefsel is laag. Stapeling vindt plaats in bot en tandbeen (ook van de eventuele foetus). Van het geabsorbeerde doxycycline wordt 80-90% aan eiwit gebonden.

**Uitscheiding:**

Bij normale nierfunctie wordt ongeveer 40% van de toegediende hoeveelheid in biologisch actieve vorm door glomerulusfiltratie in de nieren gescheiden, ongeveer 50% in de faeces als chelaat. Maximale excretie vindt plaats 2½-3 uur na orale opname. De biologische halfwaardetijd is, bij herhaalde toediening, ongeveer 20 uur. Bij gestoorde nierfunctie verandert de plasmahalfwaardetijd vrijwel niet, omdat het excretiepercentage via de faeces toeneemt. Doxycycline passeert de placenta en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek  
Geen bijzonderheden

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Siliciumdioxide  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid  
Niet bekend

6.3 Houdbaarheid  
5 jaar

De uiterste gebruiksdatum is vermeld op de verpakking en op de doordrukstrip achter "niet te gebruiken na" of "Exp".

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag  
Droog en bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking  
Doos à 8 tabletten in doordrukstrip

6.6 Gebruiksaanwijzing / verwerkingsinstructies  
Niet van toepassing

6.7 Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

International Pharmaceutical Services N.V.  
Garden Square C  
Laarstraat 16  
B- 2610 Wilrijk / Antwerpen  
België

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

In het register ingeschreven onder RVG 19009

8. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 1, 6.5 en 6.7: 15 mei 2008