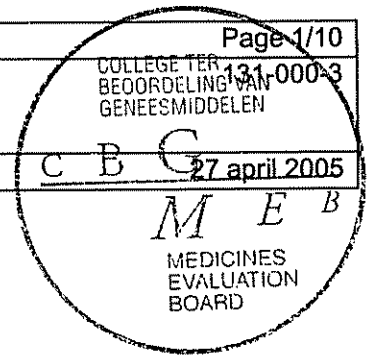


29 JUL 2005

Sandoz B.V.	Confidential	Page 1/10
Doxycycline Sandoz <sup>®</sup> Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		COLLEGE TER BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN 131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		C B C 27 april 2005



### NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline Sandoz Disper tablet 100

### KWALITATIEVE EN KWANTITIEVE SAMENSTELLING

Per tablet: een hoeveelheid doxycycline monohydraat, overeenkomend met 100 mg watervrij doxycycline.

### FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet.

### KLINISCHE GEGEVENS

#### **Therapeutische indicaties**

Doxycycline is klinisch effectief bevonden bij de behandeling van een grote verscheidenheid van aandoeningen, veroorzaakt door gevoelige stammen van micro-organismen, zoals:

- infecties van de luchtwegen (met inbegrip van K.N.O.-infecties);
- infecties van het urogenitale stelsel met inbegrip van ongecompliceerde gonorrhoe, non-gonococce-urethritis en syfilis (bij patiënten die intolerant of allergisch zijn voor penicillinen of cefalosporinen);
- infecties van de huid en weke delen, *Borrelia burgdorferi* infecties;
- infecties van het maagdarmkanaal;
- ooginfecties, in het bijzonder trachoom.

N.B.: Infecties door *Salmonella* spp. vormen geen indicatie voor tetracyclinen.

#### **Dosering en wijze van toediening**

Men dient er zich van bewust te zijn dat de gebruikelijke dosis en toedieningsfrequentie van Doxycycline Sandoz Disper tablet 100 verschilt van die van de andere tetracyclinen. Overschrijding van de aanbevolen dosis kan leiden tot een toegenomen frequentie van bijwerkingen.

De gebruikelijke dosering bij volwassenen bedraagt 200 mg (2 tabletten) de eerste dag (24 uur) van de behandeling, toegediend als een enkele gift.

De daarop volgende dagen 100 mg (1 tablet) per dag. Bij de behandeling van ernstiger infecties (vooral chronische infecties van de urinewegen) dient de gehele behandeling een dosis van 200 mg/dag te worden toegediend.

Sandoz B.V.	Confidential	Page 2/10
Doxycycline Sandoz <sup>®</sup> Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		27 april 2005

Doxycycline dient tot minstens 24-48 uur na het verdwijnen van de infectiesymptomen en koorts te worden toegediend. Bij infecties veroorzaakt door streptokokken dient de behandeling tenminste 10 dagen te worden voortgezet om het ontstaan van acuut reuma of glomerulonephritis te voorkomen.

Het aanbevolen doseringsschema voor kinderen ouder dan 8 jaar en lichter dan 50 kg is 4 mg/kg lichaamsgewicht (toegediend als een enkele gift) op de eerste dag van de behandeling, gevolgd door 2 mg/kg lichaamsgewicht (in een gift) op de volgende dagen. Voor ernstiger infecties kan tot 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag worden toegeediend. Doseringen lager dan 50 mg per keer kunnen niet met de Doxycycline Sandoz Disper tablet 100 tabletten worden gerealiseerd (kinderen lichter dan 25 kg). Voor kinderen, zwaarder dan 50 kg, dient de volwassen dosering te worden toegepast (zie paragraaf "Contra-indicaties" omtrent de toepassing bij kinderen).

Ongecompliceerde gonorrhoea:

**Mannen:** Acute gonokokken urethritis anterior:

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

**Vrouwen:** Acute gonokokkeninfecties:

200 mg per dag totdat de infectie genezen is.

Primaire en secundaire syfilis:

300 mg per dag gedurende tenminste 10 dagen.

Dosering bij andere specifieke infecties:

Ongecompliceerde Chlamydia trachomatis urethritis, endocervicale of rectale infecties bij volwassenen; Non gonococce urethritis veroorzaakt door Ureaplasma urealyticum: 200 mg per dag gedurende 7 dagen.

Typhus exanthematicus is met succes behandeld met een enkele orale dosis van 100-200 mg afhankelijk van de ernst.

Borrelia burgdorferi infecties kunnen worden behandeld met 200 mg per dag gedurende 10-21 dagen (vroeg fase van de ziekte) tot 1 maand in meer ernstige gevallen.

**Toediening:**

De tabletten dienen met voedsel dan wel een ruime hoeveelheid vloeistof (melk of een koolzuurhoudende drank) te worden ingenomen.

Van de tabletten kan ook een orale suspensie worden gemaakt. Hiertoe dient men de tablet in ongeveer 50 ml water te doen en geheel uiteen te laten vallen. Roeren zodat een suspensie ontstaat en dan achter elkaar opdrinken.

Sandoz B.V.	Confidential	Page 3/10
Doxycycline Sandoz <sup>®</sup> Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		27 april 2005

### Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor tetracyclinen
- zwangerschap en lactatie
- leeftijd jonger dan 8 jaar (met inbegrip van neonaten), in verband met de inbouw van het tetracyclinemolecuul in groeiend bot en tandweefsel.

### Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Fotosensitiviteit, 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 een huiderytheem moet worden gestaakt.

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

Kruisovergevoeligheid en kruisresistentie met andere tetracyclinederivaten komen voor.

Het gebruik van antibiotica kan resulteren in een overgroei van 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 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.

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

In het geval van een langdurige behandeling dient een periodieke laboratoriumcontrole van orgaansystemen waaronder onderzoek van de haematopoietische-, de renale- en de

Sandoz B.V.	Confidential	Page 4/10
Doxycycline Sandoz <sup>®</sup> Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		27 april 2005

leverfunctie plaats te vinden. Indien bovennormale waarden gevonden worden, dient de behandeling te worden gestaakt.

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

Doxycycline vormt biologisch inactieve chelaten met metaalionen zoals die voorkomen in antacida, in ijzerzouten of in bismuthzouten. Gelijktijdige behandeling met aluminium-, calcium-, of magnesium bevattende antacida, ijzerpreparaten of bismuthzouten dient vermeden te worden (dit geldt voor orale preparaten).

De interactie veroorzaakt enerzijds een vermindering van de biologische beschikbaarheid van doxycycline; anderzijds stoort doxycycline de absorptie van ijzerionen. Geactiveerde kool en ionenwisselaars beïnvloeden bij gelijktijdige toediening de absorptie in ongunstige zin.

Middelen die de pH van de maaginhoud verhogen kunnen een nadelige invloed hebben op de absorptie van tetracyclinen die in zuur milieu beter oplosbaar zijn dan in alkalisch milieu.

Aangezien doxycycline een verlenging van de protrombinetijd kan veroorzaken, versterkt het de werking van anticoagulantia bij gelijktijdige toepassing. Aanpassing van de dosis van het anticoagulant kan noodzakelijk worden.

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

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

Van het gelijktijdig gebruik van tetracyclinen en methoxyfluraan is gemeld dat het resulteert in een fatale niertoxiciteit.

Tetracyclinen zijn in verband gebracht met verlaagde plasmaestriolspiegels bij gebruiksters van orale contraceptiva. Dit kan leiden tot doorbraakbloedingen en, in zeldzame gevallen, tot zwangerschap.

Tetracyclinen interfereren bij glucosereacties in de urine.

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

##### **Zwangerschap:**

Tetracyclinen passeren de placenta.

Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat doxycycline schadelijk is voor de vrucht, omdat het de osteogenese vertraagt, waardoor de beenderen brozer worden en de

Sandoz B.V.	Confidential	Page 5/10
Doxycycline Sandoz® Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		27 april 2005

tandontwikkeling ongunstig wordt beïnvloed (irreversibele verkleuring, hypoplasie van het tandémail).

Op grond hiervan is toepassing tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd. Bij toepassing van tetracyclinen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient zwangerschap tevoren te worden uitgesloten.

#### **Lactatie:**

Doxycycline wordt in de moedermelk uitgescheiden. De concentratie in de melk bedraagt 30-40% van de serumconcentratie. In verband met de ongunstige beïnvloeding van bot en tandontwikkeling van het kind is toediening tijdens borstvoeding gecontraïndiceerd, danwel dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

Bij het incidenteel optreden van duizeligheid, wazig zien of dubbelzien wordt het besturen van voertuigen en machines ontraden. Zie de rubriek "Bijwerkingen" onder "Zenuwstelsel".

#### **Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten, die tetracyclinen toegediend kregen:

##### Gastro-intestinaal:

anorexie, misselijkheid, braken, diarree, glossitis, dysfagie, enterocolitis met inbegrip van stafylokokken-enteritis, pseudomembraneuze colitis en inflammatoire laesies (met overgroei van candida) in de anogenitale streek, pruritus ani, zwarte tong en stomatitis.

Oesophagitis of oesophagus ulcera zijn gemeld na orale toediening van doxycyclinehydraat bevattende toedieningsvormen wanneer het middel liggend en/of met onvoldoende vocht wordt ingenomen. In dierexperimenteel onderzoek bleken bij fixeren van doxy-monocycline-monohydraat tabletten in de slokdarm geen ulcera te ontstaan.

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

##### Huid:

Maculopapulaire en erythemateuze uitslag. Exfoliatieve dermatitis is gemeld, doch is ongebruikelijk. Fotosensitiviteit wordt besproken in de paragraaf "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik".

##### Overgevoelighedsreacties:

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

Sandoz B.V.	Confidential	Page 6/10
Doxycycline Sandoz® Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		27 april 2005

#### Lever

Een abnormale leverfunctie met inbegrip van hepatitis is in zeldzame gevallen gerapporteerd.

#### Nieren:

Een enkele geval van acute verslechtering van de nierfunctie is gemeld bij een patiënt met nierinsufficiëntie. Dit effect was reversibel na het staken van de therapie met doxycycline.

Zie voorts onder "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik".

#### Bloed:

Hemolytische anaemie, trombocytopenie, neutropenie en eosinofilie zijn gemeld van tetracyclinen. Vermindering van de protrombine-activiteit.

#### Zenuwstelsel:

Bomberende fontanel als gevolg van verhoogde (benigne) intracraniale druk bij zuigelingen, meningeale prikkeling met papiloedeem bij volwassenen. Dit kan gepaard gaan met de symptomen hoofdpijn, misselijkheid, tinnitus, duizeligheid en wazig zien of dubbelzien. Deze verschijnselen zijn reversibel, na 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).

#### Overigen:

Van tetracyclinen is gemeld dat zij, indien gedurende langere perioden toegediend, bruinzwarte macroscopische verkleuring van de schildklier produceren. Afwijkingen van de schildklierfunctie zijn in het enkele hierop onderzochte geval hierbij niet gemeld.

### **Overdosering**

#### Symptomen van overdosering:

leverbeschadiging met symptomen als braken, koortsaanvallen, icterus, hematomen, melaena, azotemie, verhoogde transaminasewaarden, protrombinetijd verlenging.

#### Behandeling:

Na innemen water laten drinken, braken opwekken, maagspoelen (bij grote hoeveelheden), laxeren. Antacida toedienen om absorptie te verminderen, hoewel dit in geval van doxycycline waarschijnlijk slechts een bescheiden effect heeft. Hemodialyse heeft geen invloed op de eliminatie van doxycycline.

### FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Sandoz B.V.	Confidential	Page 7/10
Doxycycline Sandoz <sup>®</sup> Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		27 april 2005

## Farmacodynamische eigenschappen

### Microbiologie

Doxycycline is een antibacterieel middel en behoort tot de groep van de tetracyclinen. De werking is bacteriostatisch en berust op remming van de eiwitsynthese door hechting aan het 30S- en het 50S-gedeelte van de ribosomen. Doxycycline is werkzaam tegen een breed scala van Gram-positieve en Gram-negatieve organismen.

### In het algemeen gevoelige micro-organismen (MRC < 1 ug/ml)

Alpha- en beta-hemolytische streptokokken

Streptococcus pneumoniae

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus aureus

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Propionibacterium acnes

Haemophilus influenzae

Brucella spp.

Rickettsia

Chlamydia

Mycoplasma/Ureaplasma

Borrelia burgdorferi

### Over het algemeen matig gevoelige micro-organismen (MRC 2 tot 4 ug/ml)

E. Coli

Salmonella

Shigella

Yersinia spp.

Bacteroides spp.

Bacillus anthracis

Clostridium spp.

Listeria monocytogenes

Enterobacter

Klebsiella

### Micro-organismen die doorgaans resistent zijn (MRC > 4 ug/ml)

Pseudomonas aeruginosa

Proteus spp.

Serratia

Providencia

Enterokokken

Het percentage resistente stammen bij van nature gevoelige species kan aan grote lokale variatie onderhevig zijn. Kruisresistentie binnen de groep van tetracyclinen is regel.

Sandoz B.V.	Confidential	Page 8/10
Doxycycline Sandoz <sup>®</sup> Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		27 april 2005

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

## Farmacokinetische eigenschappen

### A. 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 noemenswaard 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 serumspiegel tussen 1,5 en 3 microgram/ml. Gemiddelde piekserspiegels 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.

### B. Distributie:

De eiwitbinding van doxycycline bij pH = 7,4 varieert van  $89,1 \pm 3,3\%$  (n=46, dialysemethode) tot  $91,1 \pm 4,6\%$  (n=16, ultracentrifugemethode). Het distributievolume als percentage van het lichaamsgewicht is 158%, d.w.z. 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 30-40% van de serumconcentratie.

### C. 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.

### D. Excretie:

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

Sandoz B.V.	Confidential	Page 9/10
Doxycycline Sandoz <sup>®</sup> Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		27 april 2005

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 uitgeschieden, 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 (creatinine 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.

#### **Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

#### **FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

##### **Lijst van hulpstoffen**

Maïszetmeel  
microkristallijne cellulose  
polyvidon  
natrium carboxymethylamylopectine  
talk  
magnesiumstearaat  
glyceryl palmite stearaat  
siliciumdioxide

##### **Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

##### **Houdbaarheid**

Doxycycline Sandoz Disper tablet 100 is houdbaar tot aan de datum, die op de verpakking is vermeld. Op de doordrukstrip wordt deze datum vermeldt achter het woord "exp."

Doxycycline kan niet degraderen tot een epianhydrovorm.

##### **Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Op een droge plaats bij kamertemperatuur (15 - 25 °C), buiten invloed van licht en in de originele verpakking.

##### **Aard en inhoud van de verpakking**

Sandoz B.V.	Confidential	Page 10/10
Doxycycline Sandoz® Disper tablet 100, dispergeerbare tabletten 100 mg		131-000-3
1.3.1 Summary of Product Characteristics		27 april 2005

Polypropyleen tabletflacon met polyethyleen deksel (Securitainer, 100, 250, 500, 1000, 5000 stuks)

Doordrukstrip (PVC/Al-strip), 8 tabletten per strip of 9 x 10 tabletten.

#### **Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies**

Geen bijzonderheden.

#### **Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Sandoz B.V.

Postbus 10332

1301 AH Almere

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

In het register ingeschreven onder RVG 20361

#### DATUM VAN GOEDKEURING/ HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

April 2005.

Sandoz en het beeldelement zijn geregistreerde handelsmerken van Novartis

laatste gedeeltelijke herziening

18 AUG 2005

GOEDGEKEURD