

Module 1.3.1.1 Samenvatting van de kenmerken van het product

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline Accord 100 mg Dispers Tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat
Doxycycline monohydraat, overeenkomend met
Watervrij doxycycline 100 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet
Geelgroene tot geelgrijze ronde, biconvexe tabletten met de opdruk 'AO' op de ene kant en een afbreeklijn op de andere kant

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Infecties, veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige 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-gonokokken-urethritis en syfilis (bij patiënten die intolerant of allergisch zijn voor penicillinen of cefalosporinen);
- infecties van de huid en weke delen;
- infecties van het maagdarmkanaal;
- ooginfecties, in het bijzonder trachoom.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De normale behandelingsduur is 5-10 dagen. Bij infecties met beta-hemolytische streptokokken dient tenminste 10 dagen behandeld te worden.

Volwassenen en kinderen zwaarder dan 50 kg

200 mg op de eerste dag van de behandeling in 1 of 2 giften, daarna 100 mg per dag. Bij ernstige infecties kan de dosis tot 200 mg per dag gedurende de gehele behandeling worden verhoogd.

Kinderen vanaf 8 jaar, lichter dan 50 kg

4 mg/kg lichaamsgewicht in één dosis op de eerste dag van de behandeling, gevolgd door 2 mg/kg lichaamsgewicht in één dosis op de volgende dagen. Bij ernstige infecties kan 4 mg/kg lichaamsgewicht gedurende de gehele behandeling gegeven worden. Voor een nauwkeurige dosering zou doxycycline suspensie gegeven kunnen worden. De 100 mg tablet mag niet

gebroken worden om een lagere dosering te verkrijgen. Voor kinderen zwaarder dan 50 kg dient de volwassen dosering te worden toegepast.

Gonorrhoe

Mannen: 1 enkele dosis van 300 mg of 2-4 dagen 200 mg per dag of 300 mg in 1 dosis na een uur gevolgd door nog eens 300 mg.

Vrouwen: 200 mg per dag totdat de infectie genezen is (meestal 5 dagen).

Chlamydia trachomatis urethritis, endocervicale of rectale infecties bij volwassenen, non-gonococcenurethritis veroorzaakt door ureaplasma urealyticum
200 mg per dag gedurende 7 dagen.

Primaire en secundaire syfilis

300 mg per dag gedurende tenminste 10 dagen

Typhus exanthematicus

100-200 mg (afhankelijk van de ernst van de infectie) in 1 dosis.

Ouderen

Individuele aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

Patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen (creatinineklaring van minder dan 60 ml/min) dient de dosering aangepast te worden.

N.B.

De aangegeven doseringen zijn effectief gebleken. Indien een dosis wordt vergeten, dient deze alsnog te worden ingenomen, tenzij het tijd is voor de volgende inname.

Wijze van toediening

De tabletten kunnen in hun geheel met een glaasje water worden doorgeslikt of onder goed roeren worden opgelost in minimaal 20 ml water en worden opgedronken. Bij voorkeur tijdens de maaltijd innemen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor tetracyclines of voor één van de hulpstoffen van doxycycline
- zwangerschap en lactatie
- kinderen jonger dan 8 jaar
- gecombineerde ernstige nier- en leverinsufficiëntie
- ernstige leverfunctiestoornis

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestaat een kruisresistentie en –overgevoeligheid met andere tetracyclines.

Superinfecties door niet-gevoelige micro-organismen kunnen zich, vooral intestinaal, 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 gestaakt te worden en een adequate behandeling te worden ingesteld.

Tot de belangrijkste superinfecties geassocieerd met de toepassing van tetracyclines (zowel orale als parenterale vormen) behoren de intestinale superinfecties. Bij ernstige diarree met koorts dient pseudomembraneuze colitis of stafylokokken-enteritis als diagnose ernstig overwogen te worden. Staken van de therapie is dan noodzakelijk; afhankelijk van de diagnose moet bij pseudomembraneuze colitis oraal vancomycine of teicoplanine, en bij stafylokokken-enteritis cloxacilline worden toegediend. Tevens dient rehydratie toegepast te worden.

Gevalen van oesofagitis en oesofagusulcus zijn gemeld bij patiënten op orale tetracyclines, waaronder doxycycline. De meeste van deze patiënten namen de medicatie vlak vóór het slapen gaan of met onvoldoende hoeveelheden vloeistof in.

Tetracyclines kunnen de bloedstolling beïnvloeden (verlenging van de protrombintijd); in verband hiermee dient de toepassing van tetracyclines bij patiënten met een stoornis in de bloedstolling met terughoudendheid te geschieden.

De anti-anabole werking van tetracyclines 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 tetracyclines bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie dient onder medische controle te geschieden.

Tetracyclines kunnen hepatotoxisch zijn, vooral bij toepassing van hoge doseringen, bij toepassing samen met andere hepatotoxische geneesmiddelen of wanneer reeds een lever- of nierinsufficiëntie aanwezig is. In deze gevallen dient de toepassing van tetracyclines onder goede medische controle te geschieden (zie ook rubriek 4.3)

Bij een langdurige behandeling dient een periodieke laboratoriumcontrole van orgaansystemen plaats te vinden, waaronder onderzoek van de hemopoëtische, de renale en de leverfunctie. Indien abnormale waarden gevonden worden, dient de behandeling te worden gestaakt.

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 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 tenminste 4 maanden.

Tijdens de behandeling met tetracyclines is verhoogde uitscheiding van ascorbinezuur en foliumzuur waargenomen. Deze is doorgaans van weinig klinische betekenis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tetracyclines vormen biologisch inactieve chelaten met metaalionen die voorkomen in antacida en ijzerzouten. Gelijktijdige behandeling met antacida of ijzerpreparaten dient daarom vermeden te worden.

De interactie veroorzaakt enerzijds een vermindering van de biologische beschikbaarheid van tetracyclines; anderzijds storen de tetracyclines de absorptie van ijzerionen. Actieve kool en ionenwisselaars beïnvloeden de absorptie in ongunstige zin. Middelen die de pH van de maaginhoud verhogen kunnen een nadelige invloed hebben op de absorptie van tetracyclines die in zuur milieu beter oplosbaar zijn dan in alkalisch milieu.

Aangezien tetracyclines een verlenging van de protrombinetijd kunnen veroorzaken, versterken zij de werking van anticoagulantia. Aanpassing van de dosis van het anticoagulant kan noodzakelijk zijn. Tetracyclines kunnen de werking van beta-lactamantibiotica antagoniseren. Gelijktijdig gebruik van deze middelen wordt ontraden.

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

Tetracyclines zijn in verband gebracht met verlaagde plasma-estriolspiegels bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Dit kan leiden tot doorbraakbloedingen en, in zeldzame gevallen, tot zwangerschap.

Tetracyclines interfereren 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, carbamazepine, alcohol, fenytoïne).

Toediening van probenecide heeft geen invloed op de urine-uitscheiding van doxycycline.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tetracyclines passeren de placenta.

Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat tetracyclines schadelijk zijn voor de vrucht, omdat zij 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 dienen tetracyclines tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden. Bij toepassing van tetracyclines bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient zwangerschap te worden uitgesloten.

Lactatie

Tetracyclines worden in de moedermelk uitgescheiden. In verband met de ongunstige beïnvloeding van bot- en tandontwikkeling van het kind dient toediening tijdens de lactatie niet plaats te vinden, ofwel dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van het optreden van bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel. Bij het incidenteel optreden van duizeligheid, wazig zien of dubbelzien wordt het besturen van voertuigen en het bedienen van machines ontraden. Zie rubriek 4.8 onder "Zenuwstelselaandoeningen".

4.8 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

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

Endocriene aandoeningen:

Van tetracyclines is gemeld dat zij, indien gedurende langere perioden toegediend, bruin-zwarte macroscopische verkleuring van de schildklier produceren, zonder dat er, in de paar hierop onderzochte gevallen, sprake was van stoornissen van de schildklierfunctie.

Zenuwstelselaandoeningen:

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.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

vestibulaire stoornissen, vertigo en gezichtsstoornissen, waaronder hallucinaties (zeldzaam), scotoma en dubbelzien.

Maagdarmstelselaandoeningen:

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 doxycyclinehydrochloride. Vooral wanneer het middel liggend en/of met onvoldoende vocht ingenomen wordt. De gastro-intestinale bijwerkingen doen zich voornamelijk voor bij oraal toegediend doxycycline afhankelijk van de hoogte van de dosering en van de behandelingsduur. Vitamine B-deficiëntie kan zich voordoen bij langdurige therapie met doxycycline door vernietiging van de vitamine B-producerende bacteriën.

Lever- en galaandoeningen:

Leverbeschadiging, soms gepaard gaande met pancreatitis, bij langdurig gebruik of bij lever- of nierinsufficiëntie.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Maculopapulaire en erythemateuze uitslag.

Exfoliatieve dermatitis (weinig frequent)

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

Fotodermatitis (zie ook "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: Bot en tanden; Groeiend bot en tandontwikkeling worden nadelig beïnvloed (beenderen worden brozer, irreversibele verkleuring van tanden).

Nier- en urinewegaandoeningen:

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

Te lang bewaarde ontlede orale producten die citroenzuur bevatten kunnen een Fanconi-achtig syndroom veroorzaken: albuminurie, glycosurie, amino-acidurie, hypofosfatemie, hypokaliëmie en renale tubulaire acidose.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

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

Behandeling van intoxicatie

Na innemen 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. Peritoneale dialyse en/of hemodialyse zijn niet zinvol, daar geen effect hiervan is te verwachten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep

Tetracyclines, doxycycline. ATC code: J01A A02

Werking

Doxycycline is een antibacterieel middel. De werking is bacteriostatisch en berust op remming van de eiwitsynthese door hechting aan het 30S- en het 50S-gedeelte van de ribosomen. Het werkingspectrum is breed.

Microbiologie

De gevoeligheid in vitro van enige klinisch belangrijke micro-organismen voor doxycycline, uitgedrukt als de gemiddelde minimum remmende concentratie (MRC), is vermeld in de volgende tabel:

In vitro	Gemiddelde minimaal remmende concentratie (MRC)		
activiteit	≤ 1 µg/ml (gevoelig)	2-4 µg/ml (matig gevoelig)	> 4 µg/ml (doorgaans resistent)
Grampositieve microorganismen	<i>S. hemolyticus</i> (α, β) <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	<i>B. anthracis</i> <i>L. monocytogenes</i>	<i>Enterokokken</i>
Gramnegatieve microorganismen	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Brucella</i>	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Bacteroides</i>	<i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i> <i>Serratia</i> <i>Providencia</i>

Overige microorganismen	<i>Rickettsia</i> <i>Chlamydia</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Ureaplasma</i>		
-------------------------	---	--	--

Het percentage resistente stammen van bij nature gevoelige species kan aan grote lokale variatie onderhevig zijn. Daarom wordt regelmatige resistentiepeiling aanbevolen. De resistentie is doorgaans plasmidegedeerd. Kruisresistentie binnen de groep van tetracyclines is regel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Doxycycline wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De absorptie van doxycycline wordt niet significant beïnvloed door inname van voedsel of melk. Tetracyclines zijn onderhevig aan een enterohepatische kringloop.

Na inname van een aanvangsdosis van 200 mg op de eerste dag en daarna 100 mg per dag worden gemiddelde serumconcentraties van 1,5 tot 3 µg/ml bereikt. Gemiddelde maximale serumconcentraties van 2,6 tot 3,0 µg/ml worden na 2 uur waargenomen. Zij nemen af tot ca. 1,5 µg/ml na 24 uur.

Distributie

De binding van doxycycline aan serumeiwitten is reversibel (80-90%). Het distributievolume bedraagt 1,58 l/kg.

Doxycycline diffundeert goed in de weefsels, maar penetreert slecht in de liquor cerebrospinalis (10-20% van de serumconcentraties). Bij ontstoken meningen neemt de concentratie in de cerebrospinale vloeistof toe.

Stapeling vindt plaats in tandbeen en bot.

Biotransformatie

Doxycycline wordt in het lichaam weinig gemetaboliseerd.

Eliminatie

De serumhalfwaardetijd na een eenmalige orale toediening is 16-18 uur, na meermalige toediening 22-23 uur. Van de ingenomen dosis wordt ongeveer 40% in biologisch actieve vorm via de nieren door glomerulusfiltratie uitgescheiden. In een inactieve (chelaat)vorm wordt 20-40% van de dosis met de faeces uitgescheiden.

De serumhalfwaardetijd van doxycycline wordt vrijwel niet veranderd bij patiënten met een nierfunctiestoornis, daar uitscheiding via de faeces dan toeneemt.

Hemodialyse of peritoneale dialyse heeft geen invloed op de serumconcentratie.

Bij normale leverfunctie is de concentratie in de gal een veelvoud (5-10x) van die in het plasma.

Doxycycline passeert de placenta en wordt in lage concentraties via de moedermelk uitgescheiden. In het speeksel kan 5-27% van de doxycycline serumconcentraties worden teruggevonden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Polyvinylpyrrolidon (Povidon K30)
Natriumzetmeelglycollaat
Gezuiverd talk
Magnesiumstearaat
Glycerylpalmitostearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C
Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren
In de originele verpakking bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrip van PVC/Alu – 8 tabletten per doosje
De tabletten worden ook verpakt in polypropyleen containers met 100, 250, 500, 1000 en 5000 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Accord Healthcare Ltd Sage House, 319 Pinner Road North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 23881

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

7 januari 1999

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging van de tekst: 26 januari 2012 betreft rubriek 4.4, 4.8.