

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline Disper Mylan 100 mg

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doxycycline Disper Mylan 100 mg, tabletten bevatten doxycycline monohydraat in een hoeveelheid overeenkomend met 100 mg doxycyclinebase.

FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

KLINISCHE GEGEVENS

Therapeutische indicaties

Doxycycline kan worden toegepast bij de behandeling van een grote verscheidenheid van aandoeningen, veroorzaakt door gevoelige stammen van micro-organismen, zoals: infecties van de tractus respiratorius (met inbegrip van KNO-infecties); infecties van de tractus urogenitalis met inbegrip van ongecompliceerde gonorrhoe, nongonococen-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 de tractus gastrointestinalis; 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 toedienings frequentie van doxycycline verschilt van die van de andere tetracyclinen. Overschrijding van de aanbevolen dosis kan leiden tot een toegenomen frequentie van bijwerkingen.

De behandeling dient ten minste 24 tot 48 uur na het verdwijnen van symptomen en koorts te worden voortgezet. Indien toegepast bij streptokokken-infecties dient de behandeling gedurende 10 dagen te worden voortgezet ten einde het ontstaan van acuut reuma of glomerulonefritis te voorkomen.

De gebruikelijke dosis voor volwassenen is 200 mg op de eerste dag van de behandeling (toegediend als één enkele gift), gevolgd door een onderhoudsdosis van 100 mg per dag. Bij de behandeling van ernstiger infecties (vooral chronische infecties van de urinewegen) dient gedurende de gehele behandeling een dosis van 200 mg per dag te worden toegediend.

Het aanbevolen doseringsschema voor kinderen ouder dan 8 jaar en lichter dan 50 kg is 4 mg/kg lichaamsgewicht (toegediend als één enkele gift) op de eerste dag van de behandeling, gevolgd door 2 mg/kg lichaamsgewicht (in één gift) op de volgende dagen. Voor ernstiger infecties kan tot 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag worden toegediend. Voor kinderen, zwaarder dan 50 kg, dient de volwassen dosering te worden toegepast. (Zie paragraaf "Contra-indicaties" omtrent de toepassing bij kinderen).

Ongecompliceerde gonorroe

- Mannen: acute gonokokkenurethritis anterior:
of een twee- tot vierdaagse kuur van 200 mg per dag
of 300 mg in één dosis na één uur gevolgd door nog een dosis van 300 mg.
- Vrouwen: acute gonokokkeninfecties:
200 mg per dag, totdat de infectie genezen is.

Primaire en secundaire syfilis

300 mg per dag gedurende ten minste 10 dagen.

Dosering bij andere specifieke indicaties

Ongecompliceerde **Chlamydia trachomatis** urethritis, endocervicale of rectale infecties bij volwassenen; Non gonococceen urethritis veroorzaakt door **Ureplasma 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 Doxycycline Disper Mylan 100 mg, tabletten kunnen in hun geheel worden ingenomen. Dit dient zittend of staand met voedsel dan wel een ruime hoeveelheid vloeistof te gebeuren. 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.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een van de tetracyclinederivaten.

Zwangerschap en lactatie.

Toediening van tetracyclinen aan kinderen jonger dan 8 jaar (met inbegrip van neonaten) dient in verband met de inbouw van het tetracycline molecuul in groeiend bot- en tandweefsel te worden ontraden.

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 huiderythem moet worden gestaakt.

De antianabole werking van de tetracyclinen kan een toeneming 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 tetracycline derivaten 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 tetracyclines gepaard gaan behoren de intestinale superinfecties. Bij ernstige diarree met koorts tijdens de behandeling dient pseudomembraneuze colitis of stafylococceen-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 gonorrhoe coëxistente syfilis wordt vermoed, dienen de geëigende diagnostische procedures te worden verricht, waaronder donkerveld microscopie. In al deze gevallen dienen gedurende een periode van ten minste 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 leverfunctie plaats te vinden. Indien bovennormale waarden gevonden worden dient de behandeling te worden gestaakt.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tetracyclinen vormen 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 vermindering van de biologische beschikbaarheid van doxycycline anderzijds storen de tetracyclinen de absorptie van ijzerionen. Geactiveerde 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 tetracyclinen die in zuur milieu beter oplosbaar zijn dan in alkalisch milieu. Omdat van de tetracyclinen is aangetoond, dat zij de plasma- protrombinetijd verminderen, kan het noodzakelijk zijn bij patiënten, die een antistollingsbehandeling ontvangen, de dosis van het anti-coagulans aan te passen.

Omdat bacteriostatische geneesmiddelen de bactericide werking van betalactam-antibiotica zoals penicillinen kunnen belemmeren, verdient het aanbeveling de gecombineerde toediening van doxycycline en betalactam 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.

Tetracyclines zijn in verband gebracht met verlaagde plasma-estriolspiegels 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 tetracyclinen schadelijk zijn voor de vrucht, omdat zij de osteogenese vertragen; hierdaar worden de beenderen brozer en wordt de tandontwikkeling ongunstig beïnvloed (irreversibele verkleuring, hypoplasie van het tandemail). Op grond hiervan is toepassing tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd. Bij de toepassing van tetracyclinen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient zwangerschap te voren 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 dubbel zien wordt het besturen van voertuigen en machines ontraden.

Bijwerkingen

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

Gastro-intestinaal: anorexie, misselijkheid, braken, diarree, glossitis, dysfagie, entero-colitis met inbegrip van stafylococce enteritis, psuedomembraneuze colitis en inflammatoire laesies (met overgroei van candida) in de anogenitale streek, pruritus ani, zwarte tong, stomatitis. Deze reacties zijn zowel door oraal als door parenteraal toegediende tetracyclinen veroorzaakt.

Oesophagitis of oesophagus ulcera zijn gemeld na orale toediening van doxycyclinehydrochloride bevattende toedieningsvormen wanneer het middel liggend en/of onvoldoende vocht wordt ingenomen. In dier-experimenteel onderzoek bleken bij fixeren van doxycyclinemonohydraat tabletten in de slokdarm geen ulcera te ontstaan.

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

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

Nieren: Eén enkel 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".

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.

Bloed: hemolytische anemie, 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 papil-oedeem bij volwassenen. 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.

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

Overige: Van tetracyclines is gemeld dat zij, indien gedurende langere perioden toegediend, bruin-zwarte 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 zoals braken, koortsaanvallen, icterus, hematomen, malaena, azotemie, verhoogde transaminasewaarden, verlenging van de protrombinetijd.

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

FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacodynamische eigenschappen

Microbiologie:

Doxycycline 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 de ribosomen.

Doxycycline is werkzaam tegen een breed scala van Gram-positieve en Gram-negatieve organismen.

In het algemeen gevoelige micro-organismen: m.r.c. £ 1 mg/ml	In het algemeen matig gevoelige micro-organismen: m.r.c. £ 2-4 mg/ml	Micro-organismen die doorgaans resistent zijn: m.r.c. > 4 mg/ml
Alpha- en beta-hemolytische streptokokken	E. coli	Pseudomonas aeruginosa.
Streptococcus pneumoniae	Salmonella	Proteus spp.
Staphylococcus aureus	Shigella	Serratia
Staphylococcus epidermidis	Yersinia spp.	Providencia
Neisseria meningitidis	Bacteroides spp.	Enterokokken
Neisseria gonorrhoeae	Bacillus anthracis	
Propionibacterium acnes	Clostridium spp.	
Haemophilus influenzae	Listeria monocytogenes	
Brucella spp.	Enterobacter	
Rickettsia	Klebsiella	
Chlamydia		
Mycoplasma / Ureaplasma		
Borrelia burgdorferi		

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

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).

Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek:

Absorptie: Doxycycline wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. Tot nu toe verricht onderzoek wijst erop, 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 mg/ml. Gemiddelde piekserumspiegels van 2,6 tot 3,0 mg/ml worden na 2 uur waargenomen. Zij nemen tot ca 1,5 mg/ml af na 24 uur.

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%, dat wil zeggen 1,58 l/kg lichaamsgewicht. Evenmin als de andere tetracyclinen passeert doxycycline in noemenswaardige hoeveelheden de bloed-hersen barrière. 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.

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.

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 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 uitgescheiden, 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 (kreatinine 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 preklinische veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

Microcrystallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, siliciumcolloïdus, magnesiumstearaat.

Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

Houdbaarheid

De houdbaarheidstermijn in flacon en blister bedraagt 39 maanden.

In het donker op een droge plaats bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaren. Buiten bereik van kinderen houden.

Houdbaar tot en met de op de verpakking aangegeven datum vooraf gegaan door "Niet te gebruiken na:" of "Exp.:".

Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Geen bijzonderheden.

Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn per 6 of 8 in een Al/PVC strip verpakt en een strip is in een kartonnen omdoosje verpakt of in een polypropyleen tablettenflacon met een polyethyleen deksel.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Ingeschreven in het Register onder:
RVG 25835

Datering

Laatste gedeeltelijke herziening: juli 2008 betreft rubriek 1 en 7.