

Deel 1 B

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline Dispersible Manston 100 mg, dispergeerbare tabletten

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet: 104 mg doxycyclinemonohydraat, overeenkomend met 100 mg doxycycline.

FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet (niet omhuld)

KLINISCHE GEGEVENS

Therapeutische indicaties

Infecties veroorzaakt door 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 allergisch of intolerant zijn voor penicillinen of cefalosporinen
- infecties van de huid en weke delen
- 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

De normale doseringen bij volwassen bedraagt 200 mg (2 tabletten) de eerste dag (24 uur) van de behandeling.

Deze begintdosering kan in één of twee keer genomen worden. De daarop volgende dagen 100 mg (1 tablet) per dag. De aard van de infectie en de resultaten zowel klinisch als bacteriologisch bepalen de duur van de behandeling.

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

Bij de behandeling van zeer ernstige infecties en chronische infecties van de urinewegen kan de dosis verhoogd worden tot 200 mg per dag.

Nierinsufficiëntie:

Voor patiënten met nierinsufficiëntie kunnen dezelfde doseringen worden aangehouden. Wel dient de toepassing van doxycycline bij deze patiënten onder medisch toezicht te geschieden in verband met de mogelijke verergering van de azotemie.

Gonorrhoea:

Mannen: Acute gonokokken urethritis anterior:

- a. een enkele dosis à 300 mg
- b. een enkele dosis à 300 mg na één uur gevolgd door een tweede dosis à 300 mg
- c. 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. tenminste 10 dagen.

Kinderen:

Vanaf 8 jaar:

2 mg per kg lichaamsgewicht 2 keer per etmaal en de volgende dag deze dosis 1 keer per etmaal.

Gebruiksaanwijzing:

Innemen met veel vocht in een zittende of staande houding, na het innemen mag de patiënt niet onmiddellijk gaan liggen. Eventueel de tablet oplossen in glas water en direct opdrinken. Bij patiënten met maagdarmklachten kan toediening tijdens de maaltijd worden overwogen (eventueel met melkproducten)

Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor tetracyclinen
- zwangerschap en lactatie
- leeftijd jonger dan 8 jaar
- gecombineerde ernstige nier- en lever insufficiëntie
- ernstige leverfunctiestoornis

Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid en kruisresistentie tussen de tetracyclinen is regel.

Superinfecties door niet-gevoelige micro-organismen kunnen optreden. Constante observatie van de patiënt is noodzakelijk.

Indien gedurende de therapie nieuwe infecties (als gevolg van een resistent micro-organisme) optreden dient de toepassing van het antibioticum gestaakt te worden en een adequate behandeling te worden ingesteld.

Tot de belangrijkste superinfecties geassocieerd met de toepassing van doxycycline behoren de intestinale superinfecties.

Bij het optreden van ernstige diarree gepaard gaande met koorts tijdens de therapie dient pseudomembraneuze colitis of stafylokokken enteritis als diagnose ernstig te worden overwogen. Staken van de therapie is dan noodzakelijk; afhankelijk van de diagnose moet respectievelijk oraal vancomycine of cloxacilline toegediend worden en rehydratie toegepast.

Doxycycline kan de bloedstolling beïnvloeden (verlenging van protrombinetijd) in verband hiermee dient toepassing van doxycycline bij patiënten met stoornis in de bloedstolling voorzichtig te geschieden.

De anti-anabole werking van doxycycline kan een toeneming van het bloedureum (stikstof) gehalte veroorzaken.

Gewoonlijk heeft dit geen klinische relevantie bij toepassing bij patiënten met normale nierfunctie. Verergering van azotemie kan echter voorkomen bij patiënten met verminderde nierfunctie. Toepassing van doxycycline bij patiënten met licht- tot matig- ernstige nierinsufficiëntie dient onder medische controle te geschieden.

Doxycycline kan hepatotoxisch zijn vooral bij toepassing van hoge doseringen of bij toepassing samen met andere hepatotoxische geneesmiddelen of wanneer reeds een lever- of nierinsufficiëntie aanwezig is. In al deze gevallen dient de toepassing van doxycycline onder medische controle te geschieden (zie voorts "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 behandeling van gonorrhoe coëxistentie syfilis wordt vermoed, dienen de geëigende diagnostische procedures te worden gebruikt waaronder donkerveld microscopie. Maandelijkse serologische proeven dienen te worden genomen gedurende een periode van tenminste 4 maanden.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Doxycycline vormt biologisch inactieve chelaten met metaalionen zoals die voorkomen in antacida, ijzerzouten en bismuthzouten. Gelijktijdige behandeling met aluminium, magnesium bevattende antacida, ijzerpreparaten of bismuthzouten.

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.

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.

Doxycycline kan de bactericide werking van beta-lactam antibiotica antagoneren. Gecombineerde toediening van deze antibiotica wordt ontraden.

De combinatie van een therapie met doxycycline en een methoxyfluraan-narcose kan ernstige niertoxiciteit veroorzaken.

Doxycycline is in verband gebracht met verlaagde plasma-ethinyl-oestradiol spiegels bij orale contraceptiva-gebruiksters. Dit kan leiden tot doorbraakbloedingen of, 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, carbamazepine).

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

Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

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

Op grond hiervan en wegens het gevaar voor leverbeschadiging bij de moeder wordt toepassing tijdens zwangerschap ontraden.

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

Doxycycline wordt met de moedermelk uitgescheiden.

In verband met de ongunstige beïnvloeding van bot en tandontwikkeling wordt toediening tijdens borstvoeding ontraden. Indien stop-zetten van de therapie met doxycycline ongewenst is moet de borstvoeding worden gestaakt.

Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er zijn tot dusver geen gegevens bekend over een effect van dit product op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken.

Bij het incidenteel optreden van duizeligheid, wazig zien of dubbelzien wordt het besturen van voertuigen en machines ontraden (zie onder rubriek "Bijwerkingen")

Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die met doxycycline worden behandeld.

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.

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

Huid en allergische reacties:

Maculopapulaire en erythemateuze uitslag.

Exfoliatieve dermatitis (weinig frequent).

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

Fotodermatitis (zie rubriek "speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik")

Lever:

Leverbeschadiging soms gepaard gaande met pancreatitis kan optreden vooral bij langdurig gebruik of bij nier- of leverinsufficiëntie.

Nier:

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

Bloed:

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

Zenuwstelsel:

Meningeale prikkeling met papil-oedeem. 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).

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

Overdosering

Symptomen van overdosering die voor kunnen komen:
leverbeschadiging met symptomen als braken, koortsaanvallen, icterus, hematomen, melaena, azotemie, verhoogde transaminasen waarden, protrombinetijd verlenging.

Behandeling:

Na innemen water laten drinken, braken opwekken, maagspoelen (bij grote hoeveelheden), daarna geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (natriumsulfaat) geven. Hemodialyse geeft geen relevante verhoging van de doxycyclineklaring en heeft daarom geen nut.

FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline heeft een breedspectrum bacteriostatische werking, het behoort tot de groep van de tetracyclinen. Het werkingsmechanisme berust op remming van de eiwitsynthese door binding aan 30 S en 50 S ribosoomen. De gevoeligheid in vitro van enige klinisch belangrijke micro-organismen voor doxycycline is als volgt:

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

Streptococcus viridans
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus aureus
Neisseria gonorrhoeae
Propionibacterium acnes
Haemophilus influenzae
Brucella
Rickettsia
Chlamydia
Mycoplasma/Ureaplasma

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

E. Coli
Salmonella
Shigella
Bacteroides
Bacillus anthracis
Listeria monocytogenes
Enterobacter
Klebsiella

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

Pseudomonas
Proteus
Serratia
Providencia
Enterokokken

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 plasmidegemedeerd.

Kruisresistentie binnen de groep van tetracyclinen is regel.

Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie van doxycycline wordt niet door gelijktijdige voedselinname beïnvloed, maximale plasmaconcentraties worden na 1 à 2 uur bereikt. Na een eenvoudige orale dosis van 200 mg doxycycline wordt een maximale plasmaconcentratie van ongeveer 2,6 microgram/ml bereikt.

Doxycycline wordt nagenoeg volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd.

Doxycycline wordt goed verdeeld in de weefsels (verdelingsvolume 0,7 à 1,8 liter/kg), stapeling in tandbeen en bot vindt plaats. Bij normale leverfunctie is de concentratie in de gal een veelvoud van die in plasma.

Doxycycline passeert de bloedliquorbarrière slechts in geringe mate, bij ontstoken meninges neemt de concentratie doxycycline in de cerebrospinale vloeistof toe. De plasma-eiwitbinding bedraagt 80 à 93 %. Doxycycline wordt in onveranderde vorm met de gal uitgescheiden en is onderhevig aan een enterohepatische kringloop.

Uitscheiding met de faeces, voor ongeveer 40 % van de dosis, vindt plaats in de vorm van chelaten. Doxycycline wordt voor 35 - 60% met de nieren uitgescheiden via glomerulaire filtratie. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 15-24 uur. Bij nierinsufficiëntie is de renale klaring van doxycycline verlaagd: bij deze patiënten neemt echter de excretie met de faeces toe. De plasmahalfwaardetijd bij nierinsufficiëntie neemt iets toe, tot 18-30 uur.

Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

geen bijzonderheden

FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

Mikrokristallijne cellulose

Polyvidon

Natriumcarboxymethylamylopectine

Talk

Magnesiumstearaat

Silicium dioxide colloidaal

Gevallen van onverenigbaarheid

geen bijzonderheden

Houdbaarheid

De houdbaarheid bedraagt 5 jaar mits bewaard volgens de instructies vermeld bij rubriek "Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag"

Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

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

Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen tabletflacon met polyethyleen deksel (securitainer), vanaf 30 tabletten per flacon.

HD-PE tabletflacon met polypropyleen schroefdeksel (Jaysquare, 30- en 90 tabletten per flacon)

PVC/Al doordrukstrip, 8 tabletten per strip.

Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

n.v.t.

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

Manston Pharma Limited
3 Montpelier Avenue, Bexley
Kent, DA5 3AP, U.K

NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 56596

DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft naam geneesmiddel en vergunninghouder: 02-05-2011