

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxycycline disper CF 100 mg , tabletten	RVG 56838	
Doxycycline monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de kenmerken van het produkt

1. Naam van het geneesmiddel

Doxycycline disper CF 100 mg, tabletten

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

De dispergeerbare tabletten bevatten doxycycline-monohydraat overeenkomend met 100 mg doxycycline.

3. Farmaceutische vorm

Dispergeerbare tabletten.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Infecties veroorzaakt door Gram-positieve en Gram-negatieve micro-organismen welke gevoelig zijn voor tetracyclines, zoals:

- infecties van de luchtwegen (met inbegrip van KNO-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 maag-darmkanaal
- ooginfecties, in het bijzonder trachoom.

Infecties, veroorzaakt door Salmonella spp zijn geen indicatie voor tetracyclinen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen:

Aanvangsdosis 200 mg doxycycline (in een of twee doses) op de eerste dag van de behandeling, gevolgd door een onderhoudsdosis van 100 mg per dag.

Kinderen lichter dan 50 kg:

Aanvangsdosis 4 mg per kg lichaamsgewicht (in een of twee doses) op de eerste dag van de behandeling, gevolgd door een onderhoudsdosis van 2 mg per kg lichaamsgewicht per dag in een dosis.

Bij de behandeling van ernstiger infecties (vooral chronische infecties van de urinewegen) dient gedurende de gehele behandeling een dosis van 200 mg/per dag voor volwassenen en 4 mg per kg lichaamsgewicht per dag voor kinderen te worden toegediend.

De behandeling dient tenminste 24 tot 48 uur na het verdwijnen van de infectiesymptomen te worden voortgezet. Bij infecties met streptokokken dient de behandeling tenminste 10 dagen te duren om het ontstaan van acuut reuma of glomerulonephritis te voorkomen.

Gonorrhoe

Mannen:

acute gonokokkenurethritis:

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2010	Authorisation	Disk: JW6370	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Doxycycline disper CF 100 mg</i> , tabletten	RVG 56838	
Doxycycline monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

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

Vrouwen:

acute gonokokkeninfecties:

200 mg per dag totdat de infectie genezen is.

Primaire en secondaire syfilis

300 mg per dag gedurende tenminste 10 dagen.

Wijze van gebruik

De disperseerbare tabletten in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen. Vervolgens de oplossing omroeren en de gehele inhoud opdrinken. Tot tenminste 30 minuten na inname dient de patiënt rechtop te blijven staan of zitten. De tabletten moeten ruim voor het naar bed gaan ingenomen worden.

4.3 **Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor doxycycline en andere tetracyclines.

Toediening bij kinderen jonger dan 8 jaar wordt ontraden vanwege de mogelijke beschadiging van het groeiend bot- en tandweefsel.

Zwangerschap en lactatie.

Gecombineerde ernstige nier- en leverinsufficiëntie.

Ernstige leverfunctiestoornis.

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 medisch 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 doxycycline 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.

Doxycycline kan 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 doxycycline 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 doxycycline bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie dient onder medische controle te geschieden.

Doxycycline kan 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 doxycycline 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2010	Authorisation	Disk: JW6370	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxycycline disper CF 100 mg , tabletten	RVG 56838	
Doxycycline monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

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. Bij de slechts matig absorbeerbare tetracyclinen heeft verhoging van de aanbevolen dosis per keer om hogere spiegels te bereiken geen zin. Tijdens behandeling met doxycycline is verhoogde uitscheiding van ascorbinezuur en foliumzuur waargenomen. Deze is doorgaans van weinig klinische betekenis.

Wegens het risico op schade aan de slokdarm dient de patiënt tot tenminste 30 minuten na inname van de tabletten rechtop te blijven staan of zitten.

De tabletten moeten ruim voor het naar bed gaan ingenomen worden.

Bij patiënten met oesofageale reflux stoornissen is voorzichtigheid geboden. Als symptomen als dyspepsie of pijn achter het borstbeen optreden, moet het beëindigen van de behandeling met doxycycline en een onderzoek naar oesofagale stoornissen overwogen worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Doxycycline vormt biologisch inactieve chelaten met metaalionen zoals die voorkomen in antacida, in 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 doxycyclinen; anderzijds storen de doxycycline de absorptie van ijzerionen.

De interactie tussen calciumionen en doxycycline en minocycline is klinisch niet van betekenis en de interactie tussen melkproducten en deze stoffen behoeft niet te worden vermeld. 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 het de werking van anticoagulantie. Aanpassing van de dosis van het anticoagulans kan noodzakelijk zijn. Doxycycline kan de werking van bèta-lactamantibiotica antagoneren. Gelijktijdig gebruik van deze middelen wordt ontraden.

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

Doxycycline is in verband gebracht met verlaagde plasma-ethinyloestradiolspiegels bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Dit kan leiden tot doorbraakbloedingen 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, carbamazepine).

4.6 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; hierdoor worden de beenderen brozer en wordt de tandontwikkeling ongunstig beïnvloed (irreversibele verkleuring, hypoplasie van het tandemail). Op grond hiervan en wegens het gevaar van leverbeschadiging bij de moeder dient doxycycline tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden.

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

Doxycycline wordt uitgescheiden in moedermelk. In verband met de ongunstige beïnvloeding van de bot- en tandontwikkeling van het kind dient toediening tijdens de lactatie niet plaats te vinden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2010	Authorisation	Disk: JW6370	Rev. 8.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxycycline disper CF 100 mg , tabletten	RVG 56838	
Doxycycline monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

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. Bij het incidenteel optreden van duizeligheid, wazig zien of dubbel zien wordt het besturen van voertuigen of het bedienen van machines ontraden.

4.8 **Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

Gastronintestinaal: anorexie, misselijkheid, braken, diarree, glossitis, dysfagie, enterocolitis met inbegrip van stafylokokken-enteritis, pseudomembreuze colities en inflammatoire laesies (met overgroei van Candida) in de anogenitale streek, pruritus ani, zwarte tong, stomatitis. Oesophagitis of oesophagus-ulcera zijn gemeld na orale toediening van doxycyclinehydraat wanneer het middel liggend en/of met onvoldoende vocht wordt ingenomen.

De gastro-intestinale bijwerkingen doen zich hoofdzakelijk voor bij de oraal toegediende tetracyclinen, afhankelijk van de hoogte van de dosering en van de behandelingsduur.

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

Huid en allergische reacties: Maculo-papuleuze en erythematuze uitslag. Exfoliatieve dermatitis (weinig frequent). Urticaria, angioneurotisch oedeem, anafylaxie, anafylactoïde purpura, pericarditis, exacerbatie van lupus erythematosus disseminatus of fotodermatitis (zie ook Waarschuwingen en voorzorgen).

Lever: leverbeschadiging, soms gepaard gaande met pancreatitis, vooral na parenterale toediening van te hoge (2 g per dag) doses, bij langdurig gebruik of bij lever-of nierinsufficiëntie.

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

Bloed: hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie, eosinofilie. Vermindering van protrombine-activiteit.

Zenuwstelsel: bomberende fontanel als gevolg van verhoogde (benigne) intracraniale druk bij zuigelingen. Benigne verhoogde intracraniale druk met meningeale prikkeling met papil-oedeem zijn ook bij oudere kinderen en volwassenen gemeld; 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.

Verder zijn gemeld:

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

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

4.9 **Overdosering**

Symptomen

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2010	Authorisation	Disk: JW6370	Rev. 8.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxycycline disper CF 100 mg , tabletten	RVG 56838	
Doxycycline monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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

Behandeling

Na inname van een overdosering doxycycline water laten drinken en laten braken. Bij grote hoeveelheden is het zinvol de maag te laten spoelen. Daarna dient geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (bijv. natriumsulfaat) te worden gegeven.

5 **Farmacologische eigenschappen**

5.1 **Farmacodynamische eigenschappen**

Microbiologie

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

De minimaal remmende concentratie (MRC) voor de verschillende micro-organismen wordt vermeld in de volgende tabel:

MRC µg/ml	# 1 µg/ml gevoelig	2-4 µg/ml matig gevoelig	# 4 µg/ml weinig/niet gevoelig
Micro- organisme	α- en β hemolytische streptococci Streptococcus pneumoniae Streptococcus aureus Streptococcus epidermidis Neisseria gonorrhoeae Propionibacterium acnes Haemophilus influenzae Brucella Rickettsia Chlamydia Mycoplasma Ureaplasma	Escherichia coli Enterobacter Klebsiellae Salmonella Shigella Bacillus anthracis Listeria monocytogenes	Pseudomonas Proteus Serratia Providencia Enterococci

Het resistentiepercentage van de verschillende stammen micro-organismen kan van plaats tot plaats sterk variëren.

Kruisresistentie binnen de groep van tetracyclines waartoe doxycycline behoort, is regel.

5.2 **Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie

Doxycycline wordt na orale toediening bijna volledig geabsorbeerd. 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 µg/ml worden na 2 uur waargenomen, deze nemen af tot ongeveer 1,5 µg/ml na 24 uur.

In tegenstelling tot andere tetracyclines wordt de absorptie van doxycycline niet noemenswaard beïnvloed door inname van voedsel of melk.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2010	Authorisation	Disk: JW6370	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxycycline disper CF 100 mg , tabletten	RVG 56838	
Doxycycline monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Distributie

Doxycycline bereikt vaak een hogere concentratie in een aantal organen en lichaamsvloeistoffen dan in het serum. Na absorptie diffundeert doxycycline goed naar de weefsels. Stapeling vindt plaats in tandbeen en bot (ook bij eventuele foetus). Doxycycline passeert nauwelijks de bloed-hersen barrière.

De eiwitbinding is 80-90 %.

Biotransformatie

Doxycycline wordt niet in belangrijke mate gemetaboliseerd.

Uitscheiding

De Serumhalfwaardetijd na een eenmalige orale toediening is 16-18 uur, na meermalige toediening 22-23 uur. Van de ingenomen dosis wordt \approx 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.

Doxycycline wordt voor 35-60% uitgescheiden via de nieren middels glomerulaire filtratie. Bij nierinsufficiëntie is de renale klaring van doxycycline verlaagd, bij deze patiënten neemt echter de excretie via de faeces toe.

De plasma-halfwaardetijd bij nierinsufficiëntie neemt iets toe, tot 18-30 uur.

5.3 **Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

6. **Farmaceutische gegevens**

6.1 **Lijst van hulpstoffen**

Dispergeerbare tabletten:

Microkristallijne cellulose, natriumcarboxymethylzetmeel, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide.

6.2 **Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

6.3 **Houdbaarheid**

5 jaar (dispergeerbare tabletten)

6.4 **Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Bewaar de tabletten bij kamertemperatuur (15-25 °C). Op deze manier bewaard zijn de tabletten houdbaar tot op de verpakking vermelde uiterste houdbaarheidsdatum. Deze datum staat achter "Niet te gebruiken na" of "Exp.". Buiten bereik van kinderen bewaren.

6.5 **Aard en inhoud van de verpakking**

PP-flacon met PE-dop met 30, 50, 100, 200, 250, 500, 1000, 2000, 2500 of 5000 dispergeerbare tabletten. De dispergeerbare tabletten worden tevens verpakt in PVC-Aluminium doordrukstrips met 8 of 10 tabletten. De verpakking bevat 1 of meerdere doordrukstrips en bevat dus 8, 10, 16, 20 of 24 tabletten. Het exacte aantal tabletten wordt op de verpakking aangegeven

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2010	Authorisation	Disk: JW6370	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxycycline disper CF 100 mg , tabletten	RVG 56838	
Doxycycline monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

6.6 Gebruiksaanwijzingen

Geen bijzonderheden.

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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

7 RVG-nummer

In het register ingeschreven onder:
RVG 56838, Doxycycline disper CF 100 mg, tabletten

8 Datum goedkeuring / herziening van samenvatting

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.7: november 2010

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2010	Authorisation	Disk: JW6370	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------