



**DOXYCYCLINE APOTEX (disper) 100 mg**

RVG 56951/56952

Version 2008\_10

Module 1.3.1.1

SPC

Page 1 of 7

### 1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxycycline Apotex 100 mg, omhulde tabletten.

Doxycycline Apotex disper 100 mg, tabletten.

#### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doxycycline Apotex 100 mg, omhulde tabletten bevatten doxycyclinehydraat, overeenkomend met 100 mg doxycycline.

Doxycycline Apotex disper, tabletten bevatten doxycyclinemonohydraat, overeenkomend met 100 mg doxycycline.

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten (Doxycycline Apotex 100 mg)

Tabletten (Doxycycline Apotex disper 100 mg).

#### 4. KLINISCHE GEGEVENS

##### 4.1 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 gonorrhoe, non-gonokokken urethritis en syfillis);

-infecties van de huid en weke delen;

-infecties van het maagdarmkanaal.

Salmonella-infecties zijn geen indicatie voor het gebruik van tetracyclines.

##### 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 :

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 secundaire syfilis:

300 mg per dag gedurende tenminste 10 dagen.



Ter vermindering van bijwerkingen zoals oesophagusulcera en maagirritatie dient doxycycline met voedsel of een ruime hoeveelheid water dan wel melk in een zittende of staande houding te worden ingenomen. De patiënt mag na het innemen niet onmiddellijk gaan liggen. Disperse tabletten vallen snel uiteen in een glas water en kunnen daarna als suspensie worden ingenomen.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor tetracyclines
- Zwangerschap en lactatie
- Leeftijd jonger dan 8 jaar
- Gecombineerde ernstige nier- en leverinsufficiëntie
- Ernstige leverfunctiestoornis

#### 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid en kruisresistentie tussen de tetracyclines is regel. Superinfecties door niet-gevoelige micro-organismen kunnen optreden. Constante observatie van de patient 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 tetracyclines (zowel orale als parenterale vormen) 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 wordt respectievelijk orale vancomycine of cloxacilline toegediend en rehydratie toegepast.

Doxycycline kan de bloedstolling beïnvloeden (verlenging van protrombinetijd). In verband hiermee dient de toepassing van doxycycline bij patienten met een stoornis in de bloedstolling voorzichtig te geschieden. De anti-anabole werking van doxycycline kan een toename van het bloedureumstikstofgehalte veroorzaken. Gewoonlijk heeft dit geen klinische relevantie bij toepassing bij patienten met normale nierfunctie. Verergering van azotemie kan echter voorkomen bij patienten met verminderde nierfunctie. 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. Patienten, die aan direct zonlicht of ultraviolet licht zullen worden blootgesteld, dienen te worden gewaarschuwd dat de behandeling bij de eerste tekenen van huiderytheem moet worden gestaakt.

Indien bij de behandeling van gonorrhoe coexistentie syfillis wordt vermoed, dienen de geëigende diagnostische procedures te worden gebruikt. Maandelijkse serologische proeven dienen te worden genomen gedurende een periode van tenminste 4 maanden.

Tijdens therapie met tetracycline is verhoogde uitscheiding van vitamine C en foliumzuur waargenomen. Deze is doorgaans van geringe klinische betekenis.

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

Doxycycline vormt biologisch inactieve chelaten met metaalionen zoals die voorkomen in antacida en ijzerzouten. Gelijktijdige behandeling met antacida en ijzerpreparaten dient vermeden te worden. De interactie veroorzaakt een vermindering van de biologische beschikbaarheid van doxycycline; anderzijds stoort doxycycline de absorptie van ijzerionen. Actieve kool en ionenwisselaars beïnvloeden bij gelijktijdige toediening de absorptie in ongunstige zin. Gelijktijdige toediening van middelen die de pH van de maaginhoud verhogen kan nadelige invloed hebben op de absorptie. 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 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 nierbeschadiging veroorzaken. Doxycycline is in verband gebracht met verlaagde plasma-estriolspiegels 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 leverenzymen-inducerende middelen gebruiken (bijvoorbeeld barbituraten en carbamazepine).

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

##### **Gebruik bij zwangerschap**

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

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

##### **Gebruik tijdens borstvoeding**

Doxycycline wordt in de moedermelk uitgescheiden. In verband met de ongunstige beïnvloeding van bot en tandontwikkeling wordt toediening tijdens borstvoeding ontraden.

Indien stopzetten van de therapie met doxycycline ongewenst is, moet de borstvoeding worden gestaakt.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van doxycycline op de rijvaardigheid. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van het optreden van bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel.

#### 4.8 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 en pseudomembraneuze colitis en inflammatoire laesies (met overgroei van candida) in anogenitale streek; pruritis 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.

##### Huid en allergische reacties

Maculopapulaire en erythemateuze uitslag. Exfoliatieve dermatitis (infrequent). Urticaria, angioneurotisch oedeem, anafylaxie, anafylactoïde purpura, pericarditis en exacerbatie van lupus erythematosus disseminatus.

Fotodermatitis (zie rubriek "Waarschuwingen en Voorzorgs-maatregelen).

##### Lever

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



#### Nier

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

#### Bloed

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

#### Zenuwstelsel

Bomberende fontanel als gevolg van verhoogde (benigne) intracranieële druk bij zuigelingen. Meningale irritatie met papiloedeem bij volwassenen. 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).

#### Zintuigen

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

#### 4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering die voor kunnen komen: lever-beschadiging met symptomen als braken, koortsaanvallen, icterus, hematomen, melaena, azotemie, verhoogde transaminasenwaarden, protrombinetijdverlenging.

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

### 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

##### Microbiologie:

Doxycycline werkt bacteriostatisch door remming van de eiwitsynthese van micro-organismen. De tetracyclines, waartoe doxycycline behoort, zijn breedspectrumantibiotica.

De gevoeligheid van verschillende micro-organismen blijkt uit onderstaande tabel:

##### 1. In het algemeen gevoelige micro-organismen (MRC ? 1 µg/ml)

α- en β-hemolytische streptokokken

Streptococcus pneumoniae

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Neisseria gonorrhoeae

Propionibacterium acnes

Haemophilus influenzae

Brucella

Rickettsia

Chlamydia

Mycoplasma/Ureaplasma

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

E. coli

Salmonella

Shigella



Bacteroides  
Bacillus anthracis  
Listeria monocytogenes  
Enterobacter  
Klebsiella

3. Micro-organismen die doorgaans resistent zijn (MRC > 4 µg/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 plasmidegedeerd.

Kruisresistentie binnen de groep van tetracyclines is regel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- absorptie:

Na orale toediening wordt doxycycline goed geabsorbeerd (70-90%)

De maagvulling heeft weinig invloed op de absorptie. De absorptie kan sterk verlaagd zijn door de aanwezigheid van aluminium-, calcium- en magnesiumzouten.

Na inname van 100 mg resp. 200 mg wordt in 2 uur een maximale plasmaconcentratie bereikt van gemiddeld 1,8 µg/ml resp. 2,6 µg/ml. De concentratie daalt langzaam. Na 24 uur is bij inname van 200 mg de concentratie nog 0,9-1,45 µg/ml.

- distributie:

Doxycycline gaat over in de meeste organen en lichaamsvloeistoffen en de concentratie is dan vaak hoger dan de corresponderende serumconcentratie.

Bij een normale leverfunctie is de concentratie doxycycline in de gal een veelvoud van die in het plasma. Doxycycline passeert de hersenliquor-barrière moeilijk en de concentratie in subcutaan vetweefsel is laag.

Bij ontstoken meningen neemt de concentratie in de cerebrospinale vloeistof toe. Stapeling vindt plaats in de reticulo-endotheliale cellen van de lever, in de milt, beenmerg, bot en tandbeen (ook van de evt. foetus).

Van de geabsorbeerde doxycycline wordt 80-90% aan eiwit gebonden.

- eliminatie:

Doxycycline is onderhevig aan een enterohepatische kringloop.

Bij normale nierfunctie wordt ongeveer 40% van de toegediende hoeveelheid in biologisch actieve vorm door glomerulusfiltratie in de urine uitgescheiden, ongeveer 10% in een antibiotisch werkzame vorm in de faeces. Bij normale nierfunctie wordt de helft van de toegediende dosis als onwerkzaam chelaat met de faeces uitgescheiden.

Maximale secretie vindt plaats 2,5-3 uur na orale opname.

De biologische halfwaardetijd is, bij herhaalde toediening, ongeveer 20 uur.

Bij gestoorde nierfunctie verandert de plasmahalfwaardetijd vrijwel niet, omdat het excretiepercentage via de faeces toeneemt.

Hemodialyse heeft geen invloed op de halfwaardetijd van doxycycline.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.



## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Doxycycline Apotex 100 mg, omhulde tabletten:

Maïszetmeel

Melksuiker

Gepulveriseerde cellulose

Polyvinylpyrrolidon K 25

Natriumcarboxymethylcellulose intern cross-linked

Magnesiumstearaat

Titaandioxide

Hydroxypropylcellulose

Methocel E 15

Methocel E 5

Propyleenglycol

Shellac

Witte bijenwas

Gele carnaubawas

Doxycycline Apotex disper100 mg, tabletten:

Microkristallijne cellulose pH 102

Natriumcarboxymethylcellulose intern cross-linked

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheidsdatum is vermeld op het etiket.

De houdbaarheid is op de verpakking aangegeven. Deze bedraagt 5 jaar. Op de strips is de houdbaarheid aangegeven door

Exp (= vervaldatum) gevolgd door maand en jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

De tabletten dienen in de originele verpakking op een droge plaats bij kamertemperatuur (15-25°C) te worden bewaard.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zowel de gewone als de omhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking à 8, 10, 80 en 100 stuks, de omhulde tabletten zijn tevens verkrijgbaar in witte HDPE flacons met rode HDPE deksels van 100 stuks.

Het materiaal van de blisters bestaat uit wit PVC-folie, 250 µm dik en aluminiumfolie, 20 µm dik, met kruis-perforatie.

### 6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Niet van toepassing.



**DOXYCYCLINE APOTEX (disper) 100 mg**

RVG 56951/56952

Version 2008\_10

Module 1.3.1.1

SPC

Page 7 of 7

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

Apotex Europe BV  
Darwinweg 20  
3022 CR Leiden  
Nederland

7 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

RVG 56951 Doxycycline Apotex disper 100 mg, tabletten  
RVG 56952 Doxycycline Apotex 100 mg, omhulde tabletten

8 DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1 en 6.7: maart 2009