

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Minocycline EG 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 115,85 mg minocyclinehydrochloridedihydraat, overeenkomend met 100 mg minocyclinebase.

Hulpstof met bekend effect:

Eén tablet bevat 20 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Minocycline EG 100 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, langwerpige, biconvexe tabletten met een glad mat oppervlak (ongeveer 11,25 mm op 5,25 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Minocycline EG 100 mg wordt gebruikt voor de behandeling van

- ongecompliceerde non-gonococcale urethritis
- acute tracheobronchitis veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*
- trachoom (ooginfectie door *Chlamydia trachomatis*)
- syfilis, actinomycosis en antrax bij patiënten die allergisch zijn voor penicilline.

Zie rubriek 5.1 voor micro-organismen die gevoelig zijn voor minocycline.

Er dient rekening gehouden te worden met de officiële richtlijnen voor het voorschrijven van antibiotica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruikelijke dosering voor de meeste infecties:

Volwassenen: de eerste dag een dosis van 200 mg, gevolgd door een dagelijkse dosis van 100 mg. Voor ernstige infecties kan de dosis verhoogd worden tot 200 mg als startdosis, gevolgd door 100 mg om de 12 uur.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen van 9 tot 12 jaar bedraagt de gebruikelijke startdosis 4 mg/kg/dag, gevolgd door een dosis van 2 mg/kg om de 24 uur. Minocycline mag niet worden voorgeschreven aan kinderen jonger dan 8 jaar.

Bejaarden: Aan klinische studies met minocyclinehydrochloride hebben onvoldoende patiënten van 65 jaar en ouder deelgenomen om uit te maken of die leeftijdsgroep anders op de behandeling reageert dan jongere patiënten. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van minocycline aan bejaarde patiënten. De behandeling dient in de laagst mogelijke dosering te worden gestart (1 tablet om de andere dag) aangezien die patiënten vaak een verminderde lever-, nier- of hartfunctie en/of nog andere aandoeningen hebben.

Dosering die wordt aanbevolen bij speciale infecties:

Non-gonococcale urethritis

Tetracyclines bieden het voordeel dat ze ook actief zijn op de verwekkers van non-gonococcale urethritis. Ze verlagen dan ook de incidentie van post-gonokokkenurethritits. De dosering van minocycline bij die acute niet-gonokokkeninfecties bedraagt 200 mg/dag gedurende zeven dagen.

Algemene opmerkingen

De behandeling moet nog 1 tot 3 dagen worden voortgezet nadat de kenmerkende symptomen of de koorts verdwenen zijn.

Een langere behandeling kan worden overwogen op grond van de klinische respons op de behandeling en de gegevens over de gevoeligheid.

Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van minocycline aan patiënten met leverlijden. (zie rubriek 4.4). Minocycline mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met een ernstige leverdysfunctie (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de totale dosering worden verlaagd of moet de aanbevolen individuele dosering worden verlaagd en/of moet het interval tussen twee giften worden verlengd. De totale dosering mag niet meer bedragen dan 200 mg/dag.

Wijze van toediening

De tabletten moeten met veel water wordeningeslikt om irritatie van de slokdarm te voorkomen. Na inname mogen de patiënten niet meteen gaan neerliggen. De tabletten mogen tijdens de maaltijd worden ingenomen als ze maagklachten veroorzaken. Het drinken van melk heeft vrijwel geen effect op de absorptie van minocycline. (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor tetracyclines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstig leverlijden.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Ernstige nierinsufficiëntie

Zoals alle tetracyclines, mag minocycline niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 8 jaar (voor kinderen van 8 tot 12 jaar, zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tussen tetracyclines onderling bestaat kruisovergevoeligheid en kruisresistentie. Bij gebruik van tetracyclines bij vrouwen op vruchtbare leeftijd dient zwangerschap te worden uitgesloten (zie rubriek 4.6). De anti-anabole werking van de tetracyclines kan een stijging van het bloedureum(stikstof)gehalte veroorzaken. Hoewel dit niet noodzakelijk problemen geeft bij personen met een normale nierfunctie, kunnen bij patiënten met een ernstige functiestoornis hogere serumconcentraties van minocycline leiden tot azotemie, hyperfosfatemie en acidose. In geval van nierstoornissen kunnen zelfs normale doses leiden tot buitensporige systemische accumulaties van het geneesmiddel en mogelijk tot leverintoxicatie. Onder dergelijke omstandigheden is een lagere totaaldosis dan normaal geïndiceerd en indien de behandeling wordt voortgezet, kan het raadzaam zijn de serumconcentraties van het geneesmiddel te bepalen.

Fotosensibiliteit die zich manifesteert door abnormaal hevige zonnebrandreacties werd waargenomen bij patiënten behandeld met tetracyclines. Patiënten die worden blootgesteld aan direct zonlicht of ultraviolet licht moeten erop worden gewezen dat de bovenstaande reactie tijdens de behandeling met tetracyclines kan voorkomen.

De behandeling dient te worden gestaakt bij de eerste tekenen van huiderytheem. Deze reactie wordt zelden waargenomen bij gebruik van minocycline.

Net als bij andere antibiotica-preparaten kan het gebruik van dit geneesmiddel leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige organismen, met inbegrip van fungi. Tot de meest significante superinfecties geassocieerd met de toepassing van tetracyclines behoren de intestinale superinfecties. In geval van een superinfectie dient de behandeling met antibiotica te worden gestaakt en dient een adequate behandeling te worden ingesteld. Bij het optreden van ernstige diarree gepaard gaande met koorts tijdens de behandeling dient de diagnose pseudomembraneuze colitis of stafylokokken-enteritis ernstig te worden overwogen. Stopzetting van de therapie kan dan noodzakelijk zijn; afhankelijk van de diagnose wordt vancomycine of cloxacilline oraal toegediend en rehydratie toegepast. Geneesmiddelen die de peristaltiek verhinderen, zijn tegenaangewezen.

Pseudotumor cerebri (benigne intracraniale hypertensie) bij volwassenen werd geassocieerd met het gebruik van tetracyclines. De gebruikelijke klinische syndromen zijn hoofdpijn en troebel zicht. Bomberende fontanellen worden geassocieerd met het gebruik van tetracyclines bij jonge kinderen. Hoewel deze beide aandoeningen en hiermee in verband staande symptomen verdwijnen na stopzetting van de behandeling van tetracyclines, zijn blijvende gevolgen mogelijk.

Tijdens de behandeling met minocycline werden symptomen van vestibulaire aard waargenomen. Deze symptomen komen meer voor bij vrouwen dan bij mannen en zijn reversibel. Bij optreden van duizeligheid kan het gewenst zijn de dosis aan te passen. Voorzichtigheid is geboden, vooral bij patiënten die lijden aan het syndroom van Ménière. Bij het optreden van vestibulaire verschijnselen en andere bijwerkingen, zoals visusstoornissen, hallucinaties en scotoma, dient de behandeling met minocycline te worden stopgezet.

Tetracyclines kunnen hepatotoxisch zijn, vooral bij gebruik van hoge doses en/of bij gebruik samen met andere hepatotoxische geneesmiddelen of wanneer reeds een lever- of nierinsufficiëntie aanwezig is.

Geïsoleerde gevallen van systemische lupus erythematoses (SLE) en ook van verergering van reeds aanwezige SLE zijn gemeld.

In al deze gevallen dient het gebruik van tetracyclines onder medisch toezicht te gebeuren (zie ook rubriek 4.3). Tijdens behandeling met tetracyclines werd een verhoogde uitscheiding van ascorbinezuur en foliumzuur waargenomen. Deze is doorgaans van geringe klinische betekenis.

Bij een langdurige therapie met tetracyclines kan vitamine B-deficiëntie optreden door vernietiging van vitamine B-producerende bacteriën.

Gevalen van abnormale schildklierfunctie, zoals thyreoïditis, schildklierknobbels, kropgezwel en kanker van de schildklier werden gerapporteerd bij patiënten die minocycline innamen tijdens de postmarketingperiode (zie rubriek 4.8).

Als een behandeling met minocycline over langere perioden wordt toegediend, dient een controle te worden overwogen met betrekking tot eventuele tekenen van schildklierkanker.

Pediatrische patiënten

Behandeling van kinderen tussen 8 en 12 jaar met minocycline dient enkel overwogen te worden als alle andere behandelingen ondoeltreffend of tegenaangewezen zijn.

Minocycline EG bevat lactose (een dosis van 100 mg minocycline bevat 20 mg lactosemonohydraat). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Indien de behandeling langer dan 6 maanden wordt voortgezet, kunnen enige aanwijzingen en symptomen van systemische lupus erythematoses en hepatitis optreden. Hiermee dient rekening gehouden te worden. De behandeling dient onmiddellijk gestaakt te worden bij het optreden van één van deze symptomen.

Laboratoriumonderzoek

In geval van geslachtsziekten waarbij ook syfilis wordt vermoed, dient een donkerveldonderzoek te worden uitgevoerd voordat de behandeling wordt ingesteld. Daarnaast moet de bloedserologie maandelijks gedurende ten minste vier maanden worden herhaald. Bij langdurig gebruik dienen periodiek laboratoriumonderzoeken van de orgaansystemen, waaronder hematopoïese-, nier- en leveronderzoeken te worden uitgevoerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tetracyclines vormen biologisch inactieve chelaten met metaalionen die bijvoorbeeld in antacida en ijzerzouten zitten. Het is dan ook raadzaam tetracyclines niet samen toe te dienen met antacida of preparaten die antacida bevatten (bijv. didanosine), of ijzerpreparaten. De interactie verlaagt de biologische beschikbaarheid van tetracyclines. Anderzijds verstoren tetracyclines de absorptie van ijzerionen.

Bij gelijktijdige toediening verlagen actieve kool en ionenuitwisselaars de absorptie.

Tetracyclines kunnen de protrombinetijd verlengen. Bij gelijktijdige toediening verhogen ze dan ook de werking van anticoagulantia. Eventueel moet de dosering van anticoagulantia worden aangepast.

Tetracyclines kunnen de werking van bètalactamantibiotica antagoneren. Gelijktijdige toediening van die antibiotica wordt dan ook ontraden.

De combinatie van tetracycline en methoxyfluraanesthetica kan de nieren beschadigen.

Carbamazepine kan de minocyclinespiegels verlagen tot subtherapeutische niveaus doordat het de hepatische microsomale enzymen induceert.

Bij gelijktijdige toediening kunnen H₂-antihistaminica de biologische beschikbaarheid van minocycline verlagen.

Het is beter geen isotretinoïne toe te dienen voor, tijdens en na behandeling met minocyclinehydrochloride. De combinatie van beide kan het risico van intracraniale hypertensie verhogen. Zowel isotretinoïne als minocycline werd in verband gebracht met pseudotumor cerebri.

Interacties met laboratoriumtests

Tetracyclines kunnen interfereren met glucosereacties in urine en catecholamines in urine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Minocycline is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Observaties bij de mens hebben aangetoond dat tetracyclines schadelijk zijn voor de foetus: ze vertragen de osteogenese, maken het bot broos en hebben een negatieve invloed op de tandontwikkeling (irreversibele verkleuring, hypoplasie van het glazuur).

Daarom en gezien het risico van beschadiging van de lever bij de moeder, wordt afgeraden minocycline toe te dienen tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Bij gebruik van tetracyclines bij vrouwen van vruchtbare leeftijd moet een zwangerschap worden uitgesloten.

Borstvoeding

Tetracyclines worden uitgescheiden in de moedermelk. Gezien de bijwerkingen op de ontwikkeling van het beenderstelsel en de tanden wordt afgeraden minocycline toe te dienen tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3). Als het niet wenselijk is de behandeling te staken, moet de borstvoeding worden stopgezet.

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

Aangezien symptomen van vestibulaire aard en gezichtsstoornissen kunnen optreden, dient minocycline te worden gemeden bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen afgeleid van klinische studies en postmarketingbewaking met minocycline, gerangschikt volgens de MedDRA-systeem-orgaanklasse, worden hieronder opgesomd.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Verkleuring van meerdere weefsels is waargenomen tijdens behandeling met minocycline en was doorgaans reversibel na beëindiging van de behandeling.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met tetracyclines:

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Niet bekend: overgroei van niet-gevoelige organismen waaronder fungi (zie rubriek 4.4)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: trombocytopenie, neutropenie en eosinofilie zijn gerapporteerd.

Zelden: hemolytische anemie

De protrombineactiviteit kan worden onderdrukt.

Niet bekend: agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: urticaria, angioneurotisch oedeem

Zelden: polyartralgie, anafylaxie, anafylactoïde purpura, pericarditis, exacerbatie van systemische lupus erythematodes, longinfiltraten met eosinofielen zijn gerapporteerd. Ook een voorbijgaand lupusachtig syndroom (zie rubriek 4.4), een serumziektreactie en vasculitis zijn gerapporteerd bij behandeling met minocyclinehydrochloride.

Niet bekend: medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)

Endocriene aandoeningen:

Zeer zelden: een bruinzwarte microscopische verkleuring van de schildklieren is gerapporteerd bij langetermijngebruik van tetracyclines. Abnormale schildklieractiviteit, waaronder thyreoïditis, schilklierknobbels, kropgezwel en schilklierkanker werd gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend: gedaalde spiegel van vitamine B, ascorbinezuur en foliumzuur (zie rubriek 4.4)

Psychische stoornissen:

Niet bekend: hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: bomberende fontanellen bij kinderen en goedaardige intracranieële hypertensie (pseudotumor cerebri) bij volwassenen zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.4). Dat kan gepaard gaan met hoofdpijn. Die symptomen zijn reversibel; de symptomen (hoofdpijn en gezichtsstoornissen) verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen of weken na stopzetting van de behandeling, hoewel het risico op permanente schade niet kan worden uitgesloten. Er zijn ook rapporten van paresthesie, convulsies en sedatie.

Oogaandoeningen:

Niet bekend: gezichtsstoornissen, scotoom en dubbel zien. Pigmentatie van de cornea, de sclera en het netvlies is waargenomen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Niet bekend: vestibulaire stoornissen, vertigo

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Polyarteritis nodosa

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zelden: anorexie, nausea, braken, diarree; oesofagitis en slokdarmulceratie zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met antibiotica die behoren tot de groep van tetracyclines in capsules of tabletvorm. De meeste van die patiënten namen het geneesmiddel in net voor het slapengaan (zie rubriek 4.2).

Verkleuring van de tanden bij kinderen jonger dan 8 jaar en bij volwassenen, hoewel zelden, is gerapporteerd (zie rubriek 4.3).

Inflammatoire letsels met overmatige groei van Candida in de anogenitale streek, pruritus ani, zwarte tong, stomatitis en stijging van de leverenzymen.

Zeer zelden: glossitis, epigastrische pijn, dyspepsie, dysfagie, enterocolitis met inbegrip van stafylokokkenenteritis, pancreatitis, pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: zoals met andere tetracyclines zijn sommige leverfunctiewaarden verhoogd. Zelden zijn hepatitis en leverstoornissen gerapporteerd.

Zeer zelden: bij gebruik gedurende een langere tijd is beschadiging van de lever, soms gepaard gaande met pancreatitis of lever- of nierdisfunctie en ook acuut leverfalen gerapporteerd.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: Alopecia, pruritus, maculopapuleuze en erythemateuze uitslag, exfoliatieve dermatitis (niet zeer frequent). Erythema multiforme is gerapporteerd en zelden (zie rubriek 4.4) Stevens-johnsonsyndroom.

Fotodermatitis is hierboven beschreven (zie rubriek 4.4). Pigmentatie van huid en slijmvliezen is gerapporteerd met een hoger risico bij een hogere cumulatieve dosering. Dat is vaker gerapporteerd met minocycline dan met andere tetracyclines. De pigmentatie is doorgaans reversibel na stopzetting van de behandeling. Na langetermijngebruik is verkleuring van de nagels waargenomen.

Niet bekend: erythema nodosum

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden: asymptomatische verkleuring van beenderen is waargenomen.

Niet bekend: de ontwikkeling van beenderen bij kinderen wordt negatief beïnvloed. De beenderen kunnen brozer worden.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: er zijn rapporten van dosisgebonden verhoogd ureum (stikstof) gehalte in het bloed en verergering van azotemie, hyperfosfatemie en acidose bij patiënten met nierdisfunctie (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden: reversibele acute nierdisfunctie is gerapporteerd.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: pyrexie

Onderzoeken:

Informatie over laboratoriumtests, zie rubriek 4.4

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: **België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Een overdosis veroorzaakt vooral gastro-intestinale symptomen en symptomen van het centrale zenuwstelsel: leverbeschadiging met symptomen zoals braken, koortsopstoten, geelzucht, hematoomvorming, melena, azotemie, verhoogde transaminasen en verlengde protrombinetijd (zie rubrieken 4.8 en 4.4).

Er bestaat geen specifiek antidotum. Na ingestie moet men de patiënt water laten drinken, braken opwekken, een maagspoeling uitvoeren (bij grote hoeveelheden) en de patiënt purgeren. Dien antacida toe om de absorptie te verminderen. Eventuele symptomen van overdosering moeten worden behandeld en er moeten ondersteunende maatregelen worden genomen. Voor zover bekend, zijn peritoneale dialyse en hemodialyse van weinig nut.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: algemene anti-infectieuze middelen voor systemisch gebruik, antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tetracyclines, ATC-code: J01AA08

Minocycline heeft een bacteriostatisch effect door remming van de eiwitsynthese. Minocycline en doxycycline hebben *in vitro* een sterker effect op grampositieve bacteriën dan tetracycline. Sommige tetracyclineresistente stammen kunnen *in vitro* nog gevoelig zijn voor minocycline en doxycycline. Minocycline is ook actief op vele stafylokokkenstammen die resistent zijn tegen penicilline G. *In vitro* is *Listeria monocytogenes* gevoelig voor minocycline. Er werden geen klinische studies van de in-vivodoeltreffendheid op *Listeria monocytogenes* gerapporteerd. Bacteriën die *in vitro* resistent zijn tegen minocycline, zijn meestal ook resistent tegen andere tetracyclines.

De MIC-breekpunten voor gevoeligheid voor minocycline zijn gebaseerd op de Muller-Hinton-agardilutiemethode:

S < 1 mg/l

I = 1 tot 4 mg/l

R > 4 mg/l

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species variëren in plaats en tijd. Daarom moet steeds rekening worden gehouden met het lokale resistentieprofiel, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Deze informatie geeft enkel bij benadering een idee over de waarschijnlijkheid dat specifieke species gevoelig zijn voor minocycline.

De klassering van de micro-organismen is gebaseerd op de bovenvermelde gevoeligheidsbreekpunten:

DOORGAANS GEVOELIGE SPECIES
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen:</u> niet van toepassing
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen:</u> niet van toepassing
<u>Anaerobe micro-organismen:</u> <i>Propionibacterium acnes</i> (*)
<u>Andere:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydiae</i> (*) <i>Coxiella burnetti</i> <i>Leptospira</i> <i>Mycoplasma (pneumoniae)</i> (*) <i>Rickettsiae</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Ureaplasma (urealyticum)</i>

SPECIES WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen:</u> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen:</u>

Brucella
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Neisseria gonorrhoeae
Pasteurella
Salmonella
Shigella
Vibrio cholerae

Anaerobe micro-organismen:

Bacteroides en andere zuivere anaeroben

INHERENT RESISTENTE KIEMEN

Pseudomonas
Proteus
Serratia
Providencia
Enterococcus faecalis

(*) species waarvoor de activiteit voldoende wordt aangetoond in klinische studies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt minocycline vrijwel volledig geabsorbeerd. 2-3 uur na orale toediening van een enkele dosis van 200 mg, 150 mg of 100 mg minocycline worden piekserumconcentraties bereikt van respectievelijk ongeveer 3,2 µg/ml, 2,2 µg/ml en 1,2 µg/ml. Na 24 uur dalen de serumspiegels tot een therapeutisch minimum van ongeveer 0,7 µg/ml. Het drinken van melk heeft nagenoeg geen invloed op de absorptie van minocycline. Bij inname samen met voedsel wordt minocycline trager geabsorbeerd (ongeveer 1 uur), maar de totale hoeveelheid die wordt geabsorbeerd, verandert nagenoeg niet. Tetracyclines ondergaan een enterohepatische cyclus.

Distributie

Minocycline wordt goed verspreid in de lichaamweefsels en bereikt hogere concentraties in de hersenen en het cerebrospinale vocht dan andere tetracyclines. De serum- en weefselconcentraties van minocycline zijn ongeveer twee- tot viermaal hoger dan die van tetracycline. Minocycline accumuleert in dentine en botweefsel. De plasma-eiwitbinding van minocycline bedraagt ongeveer 70-75%. Minocycline gaat door de placenta en wordt uitgescheiden in moedermelk. Minocycline bereikt hoge concentraties in het traanvocht en het speeksel.

Biotransformatie

Minocycline wordt gedeeltelijk in het lichaam gemetaboliseerd tot inactieve bestanddelen, waarschijnlijk door de lever. De plasmahalfwaardetijd van minocycline bedraagt ongeveer 12-16 uur.

Eliminatie

De excretie van minocyclinechlorhydraat is zowel na intraveneuze als na orale toediening dezelfde. De toegediende dosis wordt na 24 uur voor 5-6% in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden en na 48 uur voor ongeveer 9%. Na toediening van radioactief gemerkt minocycline kan 86% van de radioactiviteit worden teruggevonden, hoofdzakelijk in de stoelgang en de urine (waarvan 31% als onveranderd minocycline na toediening van een enkele dosis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierproeven tonen aan dat minocycline in hoge dosering geen acute toxiciteit veroorzaakt. Bij chronische toediening van zeer hoge doses daarentegen werden symptomen waargenomen zoals verkleuring van de beenderen en de tanden.

Dierproeven wijzen uit dat tetracyclines door de placenta gaan. Tetracyclines werden teruggevonden in foetale weefsels. Er werden tekenen van embryotoxiciteit waargenomen bij dieren die vroeg in de dracht werden behandeld.

Er is weinig of geen informatie over het mutagene of kankerverwekkende potentieel van minocycline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K25
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)
Hypromellose 2910
Macrogol 6000 (E1521)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen met 10, 20, 30, 40, 42, 50, 80, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV

Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE430403

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2012

Datum van laatste verlenging: 05 oktober 2017

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2023

Datum van herziening van de tekst: 02/2023