

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Doxycyclin STADA® 100 mg Tabs Tabletten
Doxycyclin STADA® 200 mg Tabs Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Doxycyclin STADA® 100 mg

Jede Tablette enthält 100 mg Doxycyclin als Doxycyclin-Monohydrat.

Doxycyclin STADA® 200 mg

Jede Tablette enthält 200 mg Doxycyclin als Doxycyclin-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette

Doxycyclin STADA® 100 mg

Hellgelb-grünliche bis hellgrau-braune, runde, bikonvexe Tablette mit möglichen dunklen Punkten; Impressum: A6

Doxycyclin STADA® 200 mg

Hellgelb-grünliche bis hellgrau-braune, runde, bikonvexe Tablette mit möglichen dunklen Punkten; Impressum: A7

Die Tablette darf nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Doxycyclin ist angezeigt bei Infektionen, die durch gegen Doxycyclin empfindliche Krankheitserreger verursacht sind, insbesondere bei:

- Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereiches
 - akute Schübe chronischer Bronchitis
 - Sinusitis
 - Otitis media
 - Pneumonie durch Mykoplasmen, Rickettsien oder Chlamydien.
- Infektionen des Urogenitaltrakts
 - Urethritis durch Chlamydien und Ureaplasma urealyticum
 - akute Prostatitis
 - unkomplizierte Gonorrhö (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydieninfektion)
 - Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane
 - Syphilis bei Penicillin-Allergie
 - Harnwegsinfektionen (nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger).
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts
 - Cholera
 - Yersinien- oder Campylobacter-Infektion
 - Shigellen-Infektion bei Nachweis der Empfindlichkeit.
- Ambulante Therapie von Gallenwegsinfektionen.
- Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea.
- Chlamydien-Konjunktivitis und Trachom.
- Borreliose (Erythema chronicum migrans oder Lyme-Disease).

- Seltene Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose, Melioidose, Pest, Granuloma inguinale.
- Andere Erkrankungen:
 - Malabsorptions-Syndrome (tropische Sprue und Morbus Whipple).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Doxycyclin STADA® zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Doxycyclin STADA® 100 mg

Zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 8 Jahren und über 50 kg Körpergewicht gelten die folgenden Dosierungsrichtlinien

Kinder über 8 Jahre, Jugendliche und Erwachsene über 50 kg und unter 70 kg Körpergewicht nehmen am ersten Tag 1-mal täglich 2 Tabletten, entsprechend 200 mg Doxycyclin und an den folgenden Tagen je 1 Tablette, entsprechend 100 mg Doxycyclin, ein.

Bei schweren Erkrankungen bzw. bei Patienten mit mehr als 70 kg Körpergewicht werden über die gesamte Therapiedauer 1-mal täglich 2 Tabletten, entsprechend 200 mg Doxycyclin täglich, eingenommen (hierfür stehen auch Darreichungsformen mit 200 mg Doxycyclin zur Verfügung).

Für Kinder unter 8 Jahren und Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg ist Doxycyclin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Spezielle Dosierungsempfehlungen:

Akute gonorrhöische Urethritis des Mannes:

- täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Tabletten über 7 Tage.

Akute Gonokokken-Epididymitis:

- täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Tabletten über 10 Tage.

Akute Gonokokkeninfektion der Frau:

- täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Tabletten über mindestens 7 Tage.

Der Behandlungserfolg bei einer Gonokokkeninfektion sollte durch eine kulturelle Kontrolle 3–4 Tage nach Behandlungsende überprüft werden.

Syphilis (primäre und sekundäre Form bei Penicillinallergie):

- täglich 300 mg Doxycyclin, entsprechend 3 Tabletten (sie können mit einem Mal genommen werden) 15 Tage lang.

Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea:

- täglich 100 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette in der Regel 7–21 Tage.

Anschließend ist die tägliche Einnahme von 50 mg Doxycyclin als Erhaltungstherapie für weitere 2–3 Wochen möglich. In Abhängigkeit vom klinischen Erfolg kann zur Akne-Therapie eine Langzeitbehandlung mit niedrig dosiertem Doxycyclin (50 mg täglich) über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen erfolgen (hierfür stehen Darreichungsformen mit 50 mg Doxycyclin zur Verfügung).

Lyme-Borreliose (Stadium I):

- täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Tabletten 2–3 Wochen lang (mindestens jedoch 14 Tage lang).

Doxycyclin STADA® 200 mg

Zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 8 Jahren und über 50 kg Körpergewicht gelten die folgenden Dosierungsrichtlinien

Für Kinder über 8 Jahren, Jugendliche und Erwachsene über 50 kg und unter 70 kg Körpergewicht stehen Darreichungsformen mit 100 mg Doxycyclin zur Verfügung.

Bei schweren Erkrankungen bzw. bei Patienten mit mehr als 70 kg Körpergewicht wird über die gesamte Therapiedauer 1-mal täglich 1 Tablette, entsprechend 200 mg Doxycyclin täglich, eingenommen.

Für Kinder unter 8 Jahren und Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg ist Doxycyclin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Akute gonorrhöische Urethritis des Mannes:

- täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette über 7 Tage.

Akute Gonokokken-Epididymitis:

- täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette über 10 Tage.

Akute Gonokokkeninfektion der Frau:

- täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette über mindestens 7 Tage.

Der Behandlungserfolg bei einer Gonokokkeninfektion sollte durch eine kulturelle Kontrolle 3–4 Tage nach Behandlungsende überprüft werden.

Syphilis (primäre und sekundäre Form bei Penicillinallergie):

- täglich 300 mg Doxycyclin 15 Tage lang. Hierfür stehen Darreichungsformen mit 100 mg Doxycyclin zur Verfügung.

Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea:

- täglich 100 mg Doxycyclin in der Regel 7–21 Tage. Hierfür stehen Darreichungsformen mit 100 mg Doxycyclin zur Verfügung.

Anschließend ist die tägliche Einnahme von 50 mg Doxycyclin als Erhaltungstherapie für weitere 2–3 Wochen möglich. In Abhängigkeit vom klinischen Erfolg kann zur Akne-Therapie eine Langzeitbehandlung mit niedrig dosiertem Doxycyclin (50 mg täglich) über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen erfolgen (hierfür stehen Darreichungsformen mit 50 mg Doxycyclin zur Verfügung).

Lyme-Borreliose (Stadium I):

- täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette 2–3 Wochen lang (mindestens jedoch 14 Tage lang).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist es im Allgemeinen nicht erforderlich, die Doxycyclindosis zu verringern.

Art und Dauer der Anwendung

Doxycyclin sollte entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder gleichzeitig zusammen mit einer anderen Mahlzeit mit

reichlich Flüssigkeit (keine Milch) eingenommen werden. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Darüber hinaus kann man die Tabletten in einem Glas Wasser zerfallen lassen.

Bei üblichen bakteriellen Infektionserkrankungen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Verlauf der Erkrankung. Normalerweise ist eine Behandlungsdauer von 5–21 Tagen ausreichend.

Falls bei nachgewiesener Empfindlichkeit Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken behandelt werden, muss dies mindestens 10 Tage lang erfolgen, um Spätschäden (z.B. rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis) vorzubeugen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Tetracycline oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- schwere Funktionsstörungen der Leber.

Kinder unter 8 Jahren, Jugendliche und Erwachsene unter 50 kg Körpergewicht dürfen Doxycyclin STADA® nicht einnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nachgewiesene Infektionen durch Staphylokokken, Streptokokken oder Pneumokokken sollten mit Doxycyclin nicht behandelt werden, weil die Resistenzsituation ungünstig ist.

Bei Kindern unter 8 Jahren darf Doxycyclin nicht angewendet werden. Vor Abschluss der Dentitionsphase kann es durch Ablagerung von Calcium-Orthophosphat-Komplexen zu irreversiblen Zahnverfärbungen und Zahnschmelzdefekten mit erhöhter Kariesanfälligkeit und durch Ablagerung in den Wachstumszonen zu verzögertem Knochenwachstum kommen.

Bei einigen Patienten mit Spirochäteninfektion kann kurz nach Beginn der Behandlung mit Doxycyclin eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten. Den Patienten sollte versichert werden, dass dies eine üblicherweise selbstbegrenzende Folge der antibiotischen Behandlung von Spirochäteninfektionen ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Resorption von Doxycyclin aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium (Milch, Milchprodukte und calcium-haltige Fruchtsäfte) und Magnesium in Antazida oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle und Colestyramin beeinträchtigt werden. Daher sollten derartige Arznei- oder Nahrungsmittel in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden.

Das Antibiotikum Rifampicin, induzierende Stoffe aus der Klasse der Barbiturate und andere antikonvulsiv wirksame Pharmaka wie Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon sowie chronischer Alkoholabusus können aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber den Abbau von Doxycyclin be-

schleunigen, so dass unter üblicher Dosierung keine therapeutisch wirksamen Doxycyclin-Konzentrationen erreicht werden.

Doxycyclin beeinflusst die Wirkung der folgenden Arzneimittel:

Doxycyclin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten (oralen Antidiabetika) und Antikoagulanzen vom Dicumarol-Typ verstärken. Bei kombinierter Verabreichung sollte eine Kontrolle der Blutzucker- bzw. der Gerinnungsparameter erfolgen und ggf. eine entsprechende Dosisreduktion dieser Arzneimittel vorgenommen werden.

Durch gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin und Ciclosporin A kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination einer potentiell nephrotoxischen Methoxyfluran-Narkose mit einer Doxycyclin-Therapie kann zum Nierenversagen führen.

Kurz vor, während oder nach einer Isotretinoin-Behandlung der Akne ist von einer Behandlung mit Doxycyclin Abstand zu nehmen, da beide Arzneimittel in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) bewirken können.

Die gleichzeitige Einnahme von Doxycyclin und Betalaktam-Antibiotika sollte vermieden werden, da sie zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Theophyllin und Tetracyclinen kann das Vorkommen

von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöhen.

Siehe Tabelle

Hinweis:

In seltenen Fällen kann unter der Therapie mit Doxycyclin die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva („Pille“) in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Störung von Laboruntersuchungen

Der Nachweis von Zucker, Eiweiß, Urobilinen und von Katecholaminen im Urin kann durch Einnahme von Tetracyclinen gestört werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft besteht die erhöhte Gefahr von Leberschäden unter Tetracyclin-Einnahme.

Doxycyclin ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 30–40% der mütterlichen Plasmakonzentration.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit darf Doxycyclin nur nach besonders strenger Indikation angewendet werden. Bei Säuglingen und Kindern unter 8 Jahren darf Doxycyclin STADA nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Feten vom 4. Monat an sowie bei Säuglingen und Kindern unter 8 Jahren können durch die Einlagerungen von Doxycyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und

Doxycyclin-Wechselwirkungen

Mittel	Folgewirkung	Ursache
Aluminium Calcium (auch Milch) Magnesium (z.B. in Antazida) Eisen Colestyramin med. Aktivkohle	Abschwächung der Doxycyclin-Wirkung	Durch Komplexbildung verringerte Resorption
Rifampicin Barbiturate Carbamazepin Diphenylhydantoin chron. Alkoholabusus	Abschwächung der Doxycyclin-Wirkung	Beschleunigter Abbau durch Enzyminduktion
Cumarinderivate Sulfonharnstoffe	Verstärkung der gerinnungshemmenden bzw. blutzuckersenkenden Wirkung	
Ciclosporin A	Toxische Wirkung von Ciclosporin A erhöht	
Methoxyfluran	kann zum Nierenversagen führen	
Isotretinoin	Risiko für Pseudotumor cerebri erhöht	
Penicilline, Cephalosporine (u. andere Betalaktame)	Abschwächung des Penicillin/Cephalosporin-Effektes	
Theophyllin	Vorkommen von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöht	
orale Kontrazeptiva („Pille“)	Sicherheit der Antikonzeptiva beeinträchtigt	
Zucker und Eiweiß im Harn Urobilinnachweis Katecholamine	Störung der qualitativen und quantitativen Bestimmung	

eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Verkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Vereinzelt ist über eine in der Regel vorübergehende Kurzsichtigkeit (Myopie) unter Einnahme von Tetracyclinen berichtet worden, die zu einer Beeinträchtigung der Sicherheit beim Steuern von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen führen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig treten während der Behandlung mit Doxycyclin gastrointestinale Störungen auf in Form von Sodbrennen, Magendruck, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühlen und leichten Diarrhöen. Die Einnahme der Substanz nach oder mit den Mahlzeiten kann diese unerwünschten Wirkungen zu einem gewissen Grad reduzieren; die Resorptionsquote wird dadurch nur unwesentlich beeinträchtigt.

Gelegentlich treten Mund- und Rachenschleimhautentzündungen, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und vereinzelt schwarze Haarzunge auf.

Sehr selten entwickelt sich unter Doxycyclintherapie eine pseudomembranöse Enterokolitis (s. u. Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen).

Erkrankungen des Nervensystems

Selten wird eine intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) beobachtet, die nach Beendigung der Therapie reversibel ist. Sie äußert sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise eine Sehstörung durch ein Papillenödem.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Allergische Reaktionen auf Doxycyclin treten gelegentlich auf. Unter Sonnenbestrahlung kann es durch Lichtsensibilisierung zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen (mit Symptomen wie bei einem starken Sonnenbrand, z.B. Rötung, Schwellung, Blasenbildung, Verfärbung), selten auch mit Beteiligung der Nägel (Nagelablösung und Verfärbung). Sonnenbaden im Freien oder in Solarien sollte daher während der Doxycyclin-Behandlung vermieden werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten können folgende hämatologische Veränderungen ausgelöst werden, die reversibel sind: Leukozytopenien, Leukozytosen, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphozytopenien, Lymphadenopathien, atypische

Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten.

Augenerkrankungen

Vereinzelt ist über eine in der Regel vorübergehende Kurzsichtigkeit (Myopie) unter Einnahme von Tetracyclinen berichtet worden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr von Leberschäden oder einer Pankreatitis. Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden unter Tetracyclingabe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Tetracycline können nephrotoxische Schäden verursachen oder eine schon vorher bestehende Nierenfunktionseinschränkung (erkennbar an einem Kreatinin- und Harnstoffanstieg im Serum) verschlimmern. Auch im Zusammenhang mit Doxycyclingabe wurde selten über Nierenschädigungen, z.B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich treten allergische Reaktionen unter Doxycyclin auf. Dazu gehören generalisiertes Exanthem, Erythem, Urtikaria, Hautjucken, Erythema exsudativum multiforme, reversible örtliche Schwellungen der Haut, der Schleimhäute oder der Gelenke (Angioödem), Asthma, anaphylaktischer Schock, fixes Arzneimittelexanthem an Genitalien und anderen Körperregionen und eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen.

Selten treten schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen auf. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Herzjagen, Luftnot (Atemnot), Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock und Herzstillstand. Beim Auftreten dieser Erscheinungen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich (s. u. Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen).

Selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxycyclin-Therapie über schwere Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z.B. exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom) berichtet worden.

Eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4) ist mit nicht bekannter Häufigkeit aufgetreten.

Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.

Sonstige Nebenwirkungen

Unter einer Therapie mit Doxycyclin kann es durch Selektion zu einer Candida-Besiedelung der Haut oder Schleimhäute (insbesondere des Genitaltraktes und der Mund- und Darmschleimhäute) kommen mit Symptomen wie Mund- und Rachenschleimhautentzündungen (Glossitis, Stomatitis), akuten Entzündungen der äußeren Geschlechtsorgane und der Scheide bei der Frau (Vulvovaginitis) sowie Juckreiz in der Analgegend (Pruritus ani).

Bei Verabreichung von Doxycyclin an Kinder unter 8 Jahren ist gelegentlich eine irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung sowie eine reversible Knochen-

wachstumsverzögerung beobachtet worden.

Gelegentlich sind auch Blutgerinnungsstörung und Hämaturie beobachtet worden.

Selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxycyclin-Gabe über Paraesthesien, Tachykardien, Myalgien, Arthralgien, Unruhe und Angstzustände berichtet worden.

Krampfanfälle nach Gabe von Doxycyclin sind sehr selten möglich.

Nach oraler Einnahme von Doxycyclin wurde ein Fall eines epileptischen Anfalls berichtet. Nach intravenöser Gabe ist diese Nebenwirkung in mehreren Fällen beschrieben worden.

Selten wurden Störung bzw. der Verlust der Geruchs- und Geschmacksempfindung beschrieben, welche nur in einigen Fällen und auch nur teilweise reversibel waren.

Besonderer Hinweis:

Bei Langzeitanwendung (d.h. mehr als 21 Tage) sollten regelmäßig Blut-, Leber- und Nierenuntersuchungen durchgeführt werden.

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Pseudomembranöse Kolitis

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Doxycyclin in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Darmbewegung (Peristaltik) hemmen, sind kontraindiziert.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie)

Hier muss die Behandlung mit Doxycyclin sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de
 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung Doxycyclin ist bei einmaliger oraler Aufnahme in mehrfachen therapeutischen Dosen nicht akut toxisch. Akute Doxycyclin-Intoxikationen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Bei Überdosierung besteht jedoch die Gefahr von parenchymatösen

Leber- und Nierenschädigungen sowie einer Pankreatitis.

Therapie einer Überdosierung

Bei einer oralen Überdosis von Doxycyclin sollten die noch nicht resorbierten Anteile der Substanz durch Gabe von Antazida, Magnesium- oder Calcium-Salzen zu nicht resorbierbaren Chelatkomplexen gebunden werden. Nach sofortigem Absetzen der Therapie sind unter Umständen symptomatische Maßnahmen indiziert. Doxycyclin ist nicht ausreichend dialysabel, so dass eine Häm- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Doxycyclin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline.

ATC-Code: J01AA02

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Doxycyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms, wodurch die Elongation der Peptidkette unterbrochen wird. Hieraus resultiert eine vorwiegend bakterio-statische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Doxycyclin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Zumeist beruht die Resistenz auf dem Vorhandensein von Effluxpumpen, die Tetracycline aktiv aus der Zelle transportieren.
- Als weiterer Mechanismus sind ribosomale Schutzproteine beschrieben, die eine Bindung von Doxycyclin an das Ribosom verhindern.
- Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Doxycyclin.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Doxycyclin mit anderen Tetracyclinen. Tetracyclin-intermediäre/-resistente Stämme können empfindlich gegenüber Doxycyclin sein.

Grenzwerte

Die Testung von Doxycyclin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹⁾ Tetracyclin-sensible Isolate sind immer Doxycyclin-sensibel, aber auch einige Tetracyclin-resistente Isolate können Doxycyclin-sensibel sein. Zur Bestimmung der Doxycyclin-Empfindlichkeit von Tetracyclin-resistenten Isolaten sollte die MHK von Doxycyclin bestimmt werden.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Doxycyclin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Listeria monocytogenes</i> ^{o1}
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Tropheryma whippelii</i> ^o
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bartonella henselae</i> ^o
<i>Borrelia burgdorferi</i> ^o
<i>Burkholderia mallei</i> ^o
<i>Burkholderia pseudomallei</i> ^o
<i>Brucella</i> spp. ^o
<i>Francisella tularensis</i> ^o
<i>Haemophilus ducreyi</i> ^o
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i> ^o
<i>Vibrio cholerae</i> ^o
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> ^o
<i>Yersinia enterocolitica</i> ^o
<i>Yersinia pestis</i> ^o
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> ^o

Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i> ^o
<i>Ehrlichia</i> spp. ^o
<i>Leptospira</i> spp. ^o
<i>Mycoplasma hominis</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Rickettsia</i> spp. ^o
<i>Treponema pallidum</i> ^{oΔ}
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Die angegebenen Kategorisierungen basieren z.T. auf Daten zu Tetracyclin.

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

^Δ Nur bei Penicillinallergie

¹⁾ Doxycyclin ist nur zur Therapie okuloglandulärer oder kutaner Listeriosen bei Penicillinallergie geeignet.

²⁾ Doxycyclin ist nicht Mittel der Wahl zur Therapie der Pneumokokken-Pneumonie und systemischer Pneumokokken-Infektionen.

Doxycyclin ist nicht Mittel der Wahl bei Infektionen durch *Escherichia coli* und andere Enterobacteriaceae-Spezies.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation wird Doxycyclin aus dem oberen Teil des Dünndarms fast vollständig (>90% einer Dosis) resorbiert. Bereits nach 30 Minuten werden relevante Konzentrationen und nach 1–2 Stunden die Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis in Höhe von 200 mg wurden Spitzenkonzentrationen in einem Bereich von 3–5,3 mg/l ermittelt. Unter therapeutischen Bedingungen wird normalerweise am 1. Behandlungstag eine Dosis von 200 mg verabreicht und an den folgenden Tagen (in 24-stündigem Abstand)

Einzel Dosen in Höhe von jeweils 100 mg. Dadurch werden *Steady-State*-Konzentrationen schnell erreicht. Beim 200 mg/100 mg-Schema sind diese etwa so hoch wie nach Verabreichung einer 200 mg-Einzeldosis. Ähnlich hohe Konzentrationen erhält man nach einer einmaligen intravenösen Infusion einer 200 mg-Dosis.

Verteilung

Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim gesunden Menschen ca. 16 ± 6 Stunden; sie kann bei eingeschränkter Nierenfunktion gering, bei Lebererkrankungen stärker verlängert sein. Die Proteinbindung von Doxycyclin beträgt 80–90%. Die Verteilung erfolgt rasch im gesamten Organismus, wobei die Penetration in das ZNS, auch durch die entzündeten Meningen, relativ gering ist. Eine hohe Gallenkonzentration und gute Gewebediffusion werden insbesondere in der Leber, den Nieren, der Lunge, der Milz, den Knochen und den Genitalorganen erreicht. Das scheinbare Verteilungsvolumen des Doxycyclin beträgt etwa 0,75 l/kg.

Elimination

Doxycyclin wird im menschlichen Organismus nur zu einem geringen Anteil (≤10% einer Dosis) metabolisiert. Die Exkretion erfolgt im Wesentlichen in Form mikrobiologisch aktiver Substanz über den Darm (durch transintestinale Sekretion und über die Galle) und zu einem gewissen Anteil auch über die Nieren. Innerhalb von 24 Stunden werden im Urin ca. 41% (Bereich: 22–60%) einer Doxycyclin-Dosis wiedergefunden. Auf Grund der pharmakokinetischen Besonderheiten ist die Halbwertszeit von Doxycyclin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (s. Abschnitt 4.9).

Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies (Affe, Ratte, Hund, Hamster) mit einer Dauer bis zu einem Jahr zeigten keine signifikanten pathologischen Veränderungen. In den Untersuchungsgruppen mit sehr hohen Dosierungen traten Störungen im Gastrointestinaltrakt auf.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Aus einer 18-Monats-Rattenstudie ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential. Doxycyclin wurde nicht angemessen bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisher durchgeführte *In-vivo*- und *In-vitro*-Tests verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Teratologische Untersuchungen wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Affe, Kaninchen) durchgeführt. Es zeigten sich keine kongenitalen Missbildungen. Bei Feten vom 4. Monat an kann es durch Einlagerungen von Doxycyclin zu Zahnverfärbungen, Schmelzdefekten und einer Verzögerung des Knochenwachstums kommen.

Phototoxizität

(s. Abschnitt 4.8)

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Poly (O-carboxy-methyl)stärke, Natriumsalz.

6.2 Inkompatibilitäten

Doxycyclin kann mit 2- und 3-wertigen Kationen Chelate bilden, die im Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumfolie

Doxycyclin STADA® 100 mg Tabs Tabletten

Originalpackung mit 20 Tabletten.

Doxycyclin STADA® 200 mg Tabs Tabletten

Originalpackung mit 10 und 20 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888
 Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

16392.00.00
 16392.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Doxycyclin STADA® 100 mg Tabs Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:
 14.03.1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 01.04.2009

Doxycyclin STADA® 200 mg Tabs Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:
 04.04.1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 03.06.2009

10. Stand der Information

Dezember 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin