

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxycyclin G.L. 100 mg-lösliche Tabletten

Doxycyclin G.L. 200 mg-lösliche Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Doxycyclin G.L. 100 mg-lösliche Tabletten

1 Tablette enthält 104,1 mg Doxycyclin-Monohydrat, entsprechend 100 mg Doxycyclin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 26 mg Lactose-Monohydrat pro lösliche Tablette.

#### Doxycyclin G.L. 200 mg-lösliche Tabletten

1 Tablette enthält 208,2 mg Doxycyclin-Monohydrat, entsprechend 200 mg Doxycyclin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 52 mg Lactose-Monohydrat pro lösliche Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Runde, blaugrüne, gewölbte Tablette mit Bruchkerbe  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Infektionskrankheiten bei Kindern ab 8 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen, die durch Doxycyclin-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1):

#### Infektionen der Atemwege

Lobär- und Bronchopneumonien verursacht durch Mykoplasmen, Chlamydien und Rickettsien, akute unkomplizierte Bronchitis bei Verdacht auf Beteiligung von bakteriellen Erregern, akute Schübe chronischer Bronchitiden

#### Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich

Otitis media, Pharyngitis verursacht durch Chlamydien, Sinusitis vorzugsweise bei Patienten mit  $\beta$ -Lactam-Allergie (nach adäquater Diagnosestellung)

#### Infektionen des Magen-Darm-Traktes und der Gallenwege

Cholera, Yersinien- oder Campylobacterinfektion, Shigelleninfektion bei Nachweis der Empfindlichkeit, ambulante Therapie von Gallenwegsinfektionen

#### Infektionen des Urogenitaltraktes

Entzündungen von Nieren und Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase, Harnröhre und inneren Genitalorganen, akute Prostatitis, nicht-gonorrhöische Urethritis insbesondere durch Chlamydien und Ureaplasma urealyticum, ferner Lues I und II als Mittel zweiter Wahl, wenn eine Allergie gegen bakterizide Antibiotika, z.B. Penicillin, gegeben ist.

### Infektionen der Haut und Weichteile

Impetigo, Furunkulose, Phlegmone, Abszess, Wundinfektion, Paronychium

### Infektionen der Augen

Trachom und Chlamydienkonjunktivitis

### Lyme-Borreliose Stadium I.

### Milzbrand

Zur Prävention und alternative Therapie von Milzbrand, einschließlich Milzbrand durch Inhalation nach Exposition mit aerosolisiertem *Bacillus anthracis*, wenn sich der Epidemiestamm als empfindlich gegen Doxycyclin erwiesen hat.

### Weitere Infektionen

Ornithose, Bartonellosen (Oroyafieber, Verruga peruana), Listeriosen und Frambösie (bei Patienten mit Penicillinallergie), Tularämie, , Tetanus, Pest, Rickettsiosen (Fleckfieber, Q-Fieber etc.), Leptospirosen (Morbus Weil u.a.), Rückfallfieber

Brucellose (Maltafieber, Morbus Bang) in Kombination mit Streptomycin

Malaria tropica durch chloroquinresistentes *Plasmodium falciparum* (alternative Therapie in Kombination mit Chinin oder Chinidin); Prophylaxe der Malaria tropica in Gebieten mit Multiresistenzen

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

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

#### *Erwachsene über 70 kg Körpergewicht*

Tagesdosis: 200 mg

Die Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung von akuten Infektionen bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren ist in Fällen, in denen andere Arzneimittel nicht verfügbar oder wahrscheinlich nicht wirksam bzw. kontraindiziert sind, sorgfältig zu begründen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Erwachsene unter 70 kg Körpergewicht sowie Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren über 45 kg Körpergewicht*

Am 1. Tag 200 mg Doxycyclin, anschließend 100 mg einmal täglich, bei schweren Infektionen 200 mg einmal täglich.

#### *Kinder ab 8 Jahren und unter 45 kg Körpergewicht*

Am 1. Tag 4,4 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis oder aufgeteilt auf zwei Gaben, dann täglich 2,2 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis oder aufgeteilt auf zwei Gaben. Bei schweren Infektionen 4,4 mg/kg Körpergewicht während der ganzen Behandlungszeit.

#### *Kinder unter 8 Jahren*

Da durch Einlagerungen von Doxycyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung der Skelettentwicklung auftreten können, ist Doxycyclin bei Kindern unter 8 Jahren kontraindiziert. Davon ausgenommen ist die Behandlung von schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen die

potenziellen Risiken überwiegt, vor allem wenn keine anderen Therapien zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Eine Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

#### *Dialysepatienten*

Hämodialyse und Peritonealdialyse verändern die Serumhalbwertszeit von Doxycyclin nicht.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei schwerer Leberschädigung ist Doxycyclin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Ältere Patienten*

Über pharmakokinetische Parameter bei älteren Patienten liegen keine Angaben vor.

### **Spezielle Therapien:**

- Lyme-Borreliose Stadium I: 200 mg täglich für 14 bis 60 Tage abhängig vom klinischen Bild und von den Symptomen
- *Ureaplasma-urealyticum*-Infektion des männlichen Genitaltrakts mit ungeklärter Unfruchtbarkeit: 200 mg täglich 4 Wochen lang (Partnerbehandlung!)
- Akute Epididymo-Orchitis durch Chlamydien: 200 mg täglich 10 Tage lang
- Lues I und II (bei Penicillinallergie): 300 mg täglich mindestens 14 Tage lang
- Adnexitis (pelvic inflammatory disease, PID):  
Stationär: 100 mg Doxycyclin i.v. alle 12 Stunden und Cefoxitin i.v. (Dosierung entsprechend Fachinformation bzw. Guidelines), mindestens 4 Tage lang und wenigstens 24-48 Stunden nach Abklingen der Symptome fortführen, dann 100 mg Doxycyclin 2-mal täglich p.o., bis die Gesamtdauer der Therapie 10-14 Tage beträgt.  
Ambulant: 100 mg Doxycyclin 2-mal täglich p.o. 14 Tage lang gemeinsam mit einem geeigneten Cephalosporin.
- Prophylaxe und alternative Therapie von Milzbrand durch Inhalation:  
Erwachsene: 100 mg zweimal täglich 60 Tage lang  
Kinder unter 45 kg Körpergewicht: 2,2 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich 60 Tage lang.  
Kinder ab 45 kg Körpergewicht erhalten die Erwachsenenendosis (siehe Abschnitt 4.4, Kinder)
- Rickettsiosen (Fleckfieber, Q-Fieber etc.): Doxycyclin ist Mittel der Wahl für Erwachsene und Kinder jeden Alters:  
Erwachsene: 100 mg zweimal täglich (alle 12 Stunden)  
Kinder unter 45 kg Körpergewicht: 2,2 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich  
Kinder ab 45 kg Körpergewicht erhalten die Erwachsenenendosis (siehe Abschnitt 4.4)  
Die Patienten sind mindestens 3 Tage nach Abklingen des Fiebers weiterzubehandeln, bis eine Besserung klinisch nachweisbar ist. Die Behandlung hat mindestens 5-7 Tage zu dauern.
- Malaria tropica durch chloroquinresistentes *Plasmodium falciparum*: 200 mg täglich mindestens 7 Tage lang
- Malariaphylaxe  
Erwachsene: 100 mg täglich  
Kinder unter 45 kg Körpergewicht: 2 mg/kg Körpergewicht täglich  
Kinder ab 45 kg Körpergewicht erhalten die Erwachsenenendosis
- Cholera: 300 mg als Einzelgabe

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Doxycyclin-lösliche Tabletten können in einem Glas Wasser gelöst oder im Ganzen zusammen mit viel Flüssigkeit (ausgenommen Milch und Milchprodukte) in aufrechter Position und nicht unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden, da sonst die Gefahr

einer Schleimhautschädigung im Ösophagus besteht.

Die Einnahme während einer Mahlzeit beeinträchtigt die Resorption von Doxycyclin nicht, kann aber die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

#### Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung. Die Therapie ist mindestens 24 bis 48 Stunden nach Abklingen der Symptome und des Fiebers fortzusetzen. Falls Doxycyclin bei Infektionen durch empfindliche Streptokokkenstämme angewendet wird, hat die Behandlung mindestens 10 Tage zu dauern.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberschädigung
- Frauen während der Schwangerschaft, Neugeborene, Kleinkinder und Kinder unter 8 Jahren, außer bei schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt, vor allem wenn keine anderen Therapien zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin und Isotretinoin ist durch das erhöhte Risiko eines Pseudotumor cerebri kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Kinder und Jugendliche

Wie andere Tetracycline, bildet auch Doxycyclin einen stabilen Kalziumkomplex in knochenbildendem Gewebe. Bei Frühgeborenen, die orale Tetracycline in Dosierungen von 25 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden verabreicht erhielten, wurde ein verlangsamtes Fibulawachstum beschrieben, das sich nach Absetzen der Therapie normalisierte.

Die Anwendung von Arzneimitteln der Tetracyclin-Klasse während der Odontogenese bzw. Dentition (zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft und Kindesalter bis zu 8 Jahren) kann zu bleibenden Zahnverfärbungen (gelblich-grau-braun) führen. Diese Nebenwirkung wurde bei Langzeitanwendung häufiger beobachtet als bei wiederholter Kurzzeitbehandlung. Hypoplasie des Zahnschmelzes wurde ebenfalls beschrieben. Doxycyclin ist daher bei dieser Patientengruppe nur dann anzuwenden, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen, die Risiken bei schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen (z.B. Fleckfieber, Q-Fieber) überwiegt, vor allem wenn keine adäquaten alternativen Therapien zur Verfügung stehen.

Obwohl das Risiko einer bleibenden Zahnverfärbung bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren selten ist, ist die Anwendung von Doxycyclin in Fällen, in denen andere Arzneimittel nicht verfügbar oder wahrscheinlich nicht wirksam bzw. kontraindiziert sind, sorgfältig zu begründen.

#### Allgemein

Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken sind wegen der unterschiedlichen Resistenzsituation nicht mit Doxycyclin zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist zu beachten, dass innerhalb der Tetracyclin-Gruppe eine Parallelallergie besteht.

Benigne intrakranielle Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) wurden mit der Anwendung von Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin in Verbindung gebracht. Sie sind in der Regel vorübergehend, jedoch wurden Fälle von dauerhaftem Sehverlust sekundär nach benigner intrakranieller Drucksteigerung bei Anwendung von Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin berichtet. Falls Sehstörungen während der Behandlung auftreten, ist eine unverzügliche

ophthalmologische Abklärung sicherzustellen. Da der erhöhte intrakranielle Druck über Wochen nach Absetzen des Arzneimittels bestehen bleiben kann, müssen die Patienten überwacht werden bis sich ihr Zustand stabilisiert. Eine gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin und Doxycyclin muss vermieden werden, weil Isotretinoin ebenfalls dafür bekannt ist, benigne intrakranielle Drucksteigerungen hervorzurufen.

*Clostridioides difficile*-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Doxycyclin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von *Clostridioides difficile* führen. *Clostridioides difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridioides difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monaten nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Vancomycin) einzuleiten. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen oder schweren Hautreaktionen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z.B. exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) - siehe Abschnitt 4.8) muss die Behandlung mit Doxycyclin sofort abgebrochen, und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen unverzüglich eingeleitet werden.

Da Tetracycline, einschließlich Doxycyclin, eine Photosensibilisierung hervorrufen können, sind die Patienten bei Beginn der Behandlung auf diese Nebenwirkung aufmerksam zu machen. UV-Exposition ist zu vermeiden. Bei den ersten Anzeichen einer Reizerscheinung ist die Therapie abzubrechen.

Bei Patienten, die Tetracycline, einschließlich Doxycyclin, in Tabletten- oder Kapselform verabreicht erhielten, wurden Fälle von Ösophagitis oder ösophagealer Ulzeration beschrieben. Die meisten dieser Patienten nahmen die Arzneimittel vor dem Zubettgehen ein.

Falls es zu einer Irritation der Magenschleimhaut kommt, ist Doxycyclin gemeinsam mit einer Mahlzeit einzunehmen.

In seltenen Fällen wurden mit oraler oder parenteraler Gabe von Tetracyclinen, einschließlich Doxycyclin, abnormale Leberfunktionswerte beschrieben.

Länger dauernde Antibiotikaaanwendung kann gelegentlich ein Überwuchern resistenter Keime, einschließlich Pilze, nach sich ziehen. Der Patient ist diesbezüglich ständig zu überwachen. Bei Resistenzentwicklung oder Keimselektion ist das Antibiotikum zu wechseln.

Bei Langzeitbehandlung ist auf einen möglichen Mangel an B-Vitaminen zu achten.

Bei Langzeittherapie in hohen Dosen werden Leber-, Nieren- und Blutbildkontrollen empfohlen.

Besteht bei Behandlung einer venerischen Erkrankung gleichzeitig Lues-Verdacht, sind geeignete diagnostische Maßnahmen (inkl. Dunkelfelduntersuchungen) zu ergreifen. Monatliche serologische Tests sind über mindestens 4 Monate durchzuführen.

Bei chronischem Alkoholismus oder Einnahme von enzyminduzierenden Arzneimitteln (Barbituraten, Carbamazepin u.a.) empfiehlt sich eine kritische Überwachung der Doxycyclin-Therapie (mögliche Verkürzung der Serumhalbwertszeit) (siehe Abschnitt 4.5).

Wegen möglicher Unwirksamkeit oraler Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.5) empfiehlt es sich, während der Behandlung mit Doxycyclin eine andere wirksame und sichere nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden.

Bei Behandlung von digitalisierten Patienten mit Tetracyclinen soll auf Überdosierungssymptome geachtet und die Dosis nach Bedarf angepasst werden. Bei Patienten, die unter Tetracyclinen geringere Digoxin-Dosen benötigen, soll auch nach dem Absetzen des Tetracyclins die Digoxin-Plasmakonzentration überwacht und die Digoxin-Dosis nach Bedarf erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anders als bei antianabolisch wirkenden Tetracyclinen zeigten Patienten mit gestörter Nierenfunktion kein Ansteigen der BUN-Werte unter Doxycyclin.

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

Tetracycline können zu einer Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes führen (siehe Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Resorption

Milch, Milchprodukte, Al-, Ca-, Mg-haltige Antacida oder andere Arzneimittel, die diese Kationen enthalten, sowie Arzneimittel, die Wismut-Salze oder Fe<sup>++</sup>-Ionen enthalten verschlechtern die Resorption von Doxycyclin und sind deshalb nicht gleichzeitig einzunehmen. Dies gilt auch für die gleichzeitige Anwendung von Anionenaustauscherharzen (Colestyramin, Colestipol). Doxycyclin ist zumindest 2 Stunden vor diesen Produkten zu verabreichen.

##### Metabolismus

Längerfristige Verabreichung von Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Barbituraten, Phenobarbital, Primidon oder Rifampicin kann den Doxycyclin-Abbau in der Leber beschleunigen und die Plasmakonzentrationen verringern, ebenso chronischer Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.4).

##### Gerinnung

Es liegen Berichte über eine Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten vor, die gleichzeitig Warfarin und Doxycyclin verabreicht erhielten. Tetracycline vermindern die Prothrombin-Aktivität und verstärken so die Antikoagulanzenwirkung. Bei gleichzeitiger Gabe ist eine Reduktion der Antikoagulanzendosis in Erwägung zu ziehen.

Doxycyclin kann die hypoglykämische Wirkung von oralen Antidiabetika verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclinen und oralen Kontrazeptiva kann die empfängnisverhütende Wirkung beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Tetracycline hemmen möglicherweise den Abbau von Secalealkaloiden in der Leber (Auftreten von Ergotismus in Einzelfällen möglich).

Doxycyclin darf nicht gleichzeitig mit anderen potenziell hepato- und nephrotoxischen Stoffen eingesetzt werden, da es zu schädlichen Wirkungen auf die Niere kommen kann.

Da bakteriostatische Antibiotika die bakterizide Wirkung von Penicillinen, Cephalosporinen und anderen Beta-Lactam-Antibiotika hemmen können, ist eine gleichzeitige Verabreichung nicht sinnvoll.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat kann dessen Toxizität verstärkt werden.

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

Kurz vor, während oder nach einer Behandlung der Akne mit Isotretinoin bzw. anderen Retinoiden ist Doxycyclin nicht zu verabreichen, da beide Wirkstoffe in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) verursachen können.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Digoxin bzw. Digoxin-Derivaten besteht die Gefahr einer Erhöhung der Digoxin-Plasmakonzentration durch Inaktivierung der Darmreduktion von Digoxin, was zu einer Digoxin-Intoxikation (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, Herzrhythmusstörungen) führen könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxycyclin und Theophyllin ist das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöht. Dosisanpassungen können erforderlich sein.

#### Untersuchungen

Glukosetests im Harn können falsch positiv ausfallen, wenn die Kupfersulfatmethode (Benedict) angewendet wird. Harnzuckertests mit Glukose-Oxidase-Reagenzien können falsch negativ ausfallen.

Aufgrund einer Beeinflussung von fluorometrischen Bestimmungen können solche Tests falsch positive Erhöhungen der Harnkatecholamine anzeigen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Da es beim Feten und Säugling zu einer Verfärbung der Zähne und zu einer reversiblen Verzögerung der Skelettentwicklung kommen kann, darf Doxycyclin während der Schwangerschaft nur nach strengster Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden und auch nur, wenn andere Antibiotika nicht gegeben werden können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Während der Schwangerschaft besteht erhöhte Gefahr von Leberschäden.

#### Stillzeit

Tetracycline einschließlich Doxycyclin können in der Milch stillender Frauen nachgewiesen werden. Deshalb darf Doxycyclin bei stillenden Müttern nicht verwendet werden. Gegebenenfalls empfiehlt sich Abpumpen und Verwerfen der Milch während der Therapiedauer.

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

Vereinzel ist über eine vorübergehende Myopie (Kurzichtigkeit) unter der Gabe von Tetracyclinen berichtet worden, die zu einer Beeinträchtigung der Sicherheit beim Lenken von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen führen könnte.

#### 4.8 Nebenwirkungen

- Sehr häufig:**  $\geq 1/10$   
**Häufig:**  $\geq 1/100, < 1/10$   
**Gelegentlich:**  $\geq 1/1.000, < 1/100$   
**Selten:**  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$   
**Sehr selten:**  $< 1/10.000,$   
**Nicht bekannt:** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter einer Behandlung mit Tetracyclinen, einschließlich Doxycyclin, beschrieben:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Gelegentlich	Blutgerinnungsstörungen
	Selten	Hämolytische Anämie Neutropenie Thrombozytopenie Eosinophilie Leukozytose Atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten Lymphozytopenie Lymphadenopathie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Häufig	Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Angioödem, Exazerbation eines systemischen Lupus erythematoses (siehe Abschnitt 4.4), Perikarditis, Serumkrankheit, Henoch-Schönlein Purpura, Hypotonie, Dyspnoe, Tachykardie, periphere Ödeme und Urtikaria) Asthma
	Selten	DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Jarisch-Herxheimer- Reaktion <sup>2</sup> (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Selten	Mikroskopische bräunlich-schwarze Verfärbung der Schilddrüse
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Selten	Verminderter Appetit
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Selten	Unruhe Angstzustände
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen
	Selten	Benigne intrakranielle Drucksteigerung bei Erwachsenen (Pseudotumor cerebri <sup>4</sup> : mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Papillenödem und Sehstörungen, z.B. Diplopie) Vorwölbung der Fontanellen bei Kleinkindern (rasche Rückbildung nach Absetzen der Therapie) Parästhesien Störung bzw. Verlust der Geruchs- und Geschmacksempfindung
	Sehr selten	Krampfanfälle
<i>Augenerkrankungen</i>	Selten	Sehstörung <sup>5</sup>
	Sehr selten	Passagere Myopie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Selten	Tinnitus
<i>Gefäßkrankungen</i>	Selten	Flush
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Übelkeit Erbrechen Meteorismus Steatorrhoe
	Gelegentlich	Dyspepsie (Sodbrennen/Gastritis) Mund- und Rachenschleimhautentzündung Heiserkeit Schwarze Haarzunge
	Selten	Pankreatitis Pseudomembranöse Colitis Durch <i>Clostridioides difficile</i> bedingte Colitis Ösophagealer Ulcus Ösophagitis Enterocolitis Entzündliche Veränderungen (mit Candida-Besiedelung) im Anogenitalbereich Bauchschmerzen Diarrhoe Dysphagie Glossitis
	Nicht bekannt	Zahnverfärbung <sup>1</sup>
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Selten	Lebertoxizität Hepatitis Abnormale Leberfunktion
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Häufig	Photosensitivitätsreaktionen mit Erythem, Hautödem und Blasenbildung Ausschläge einschließlich makulopapulärer und erythematöser Ausschläge
	Selten	Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Exfoliative Dermatitis Hyperpigmentierung der Haut <sup>3</sup> Nagelablösung und -verfärbung
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Gelegentlich	Reversible Knochenwachstumsverzögerungen bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren
	Selten	Arthralgie Myalgie
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Gelegentlich	Hämaturie
	Selten	Erhöhte BUN-Werte
	Sehr selten	Nierenschädigung, wie z.B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie

- 1 Eine reversible, oberflächliche Verfärbung der permanenten Zähne wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von Doxycyclin berichtet, aber die Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.  
Permanente Zahnverfärbung mit Schmelz-Hypoplasie ist ein Klasseneffekt von Tetracyclinen, die während der Zahnentwicklung verabreicht wurden (siehe Abschnitt 4.4).
- 2 Im Rahmen der Doxycyclin-Behandlung von Spirochäten-Infektionen
- 3 Bei chronischer Anwendung von Doxycyclin
- 4 In Verbindung mit Tetracyclinen, einschließlich Doxycyclin, wurde über eine benigne intrakranielle Drucksteigerung mit möglichen Symptomen von Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen, Skotom, Diplopie oder dauerhaftem Sehverlust berichtet. Die Diagnose einer intrakraniellen Drucksteigerung ist beim Auftreten klinischer Symptome, die Kopfschmerzen oder Sehstörungen hervorrufen, in Betracht zu ziehen. Wenn während der Behandlung mit Tetracyclinen ein Anstieg des Hirndrucks vermutet wird, ist die Anwendung

abzubrechen.

- 5 Verbunden mit benigner intrakranieller Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri).

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **4.9 Überdosierung**

#### Therapie

Bei einer oralen Überdosierung von Doxycyclin ist durch Magenspülung zu versuchen, die noch nicht resorbierten Anteile der Substanz aus dem Magen zu entfernen. Die noch verbleibenden Reste von Doxycyclin können durch Gabe von Antazida oder Kalzium- und Magnesiumsalzen zu nicht resorbierbaren Chelaten gebunden werden.

Doxycyclin ist nicht ausreichend dialysierbar, sodass eine Hämö- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

Bei massiver Überdosierung besteht die Gefahr von Leberschäden, die manchmal von einer Pankreatitis begleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung - Tetracycline

ATC-Code: J01AA02

#### Wirkmechanismus

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 bakteriostatische 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:

**Tab. 1:** EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), Grenzwerte

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

<sup>1)</sup> 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 ist die MHK von Doxycyclin zu bestimmen.

## Prävalenz der erworbenen Resistenz

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, ist eine Therapieberatung durch Experten anzustreben. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin anzustreben.

**Tab. 2:** Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2021):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe grampositive Mikroorganismen</b>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° 1
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Tropheryma whippelii</i> °
<b>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</b>
<i>Bartonella henselae</i> °
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Burkholderia mallei</i> °
<i>Burkholderia pseudomallei</i> °
<i>Brucella</i> spp. °
<i>Francisella tularensis</i> °
<i>Haemophilus ducreyi</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i> °
<i>Vibrio cholerae</i> °
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> °
<i>Yersinia enterocolitica</i> °
<i>Yersinia pestis</i> °
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Propionibacterium acnes</i> °
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila psittaci</i> °

<i>Ehrlichia</i> spp. °
<i>Leptospira</i> spp. °
<i>Mycoplasma hominis</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Rickettsia</i> spp. °
<i>Treponema pallidum</i> ° Δ
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe grampositive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³²
<b>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</b>
<i>Campylobacter coli</i> +
<i>Campylobacter jejuni</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</b>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

° 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

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

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

Doxycyclin wird nach oraler Verabreichung nahezu vollständig und unbeeinflusst durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 2 Stunden erreicht.

### Verteilung

Doxycyclin verteilt sich gut ins Gewebe, ist plazentagängig, erscheint auch in der Muttermilch, tritt aber kaum ins Gehirn über. Es wird über die Leber in der Galle angereichert und größtenteils enteral rückresorbiert. Die Bindung an Plasmaproteine beträgt 82%.

### Biotransformation

Doxycyclin wird nur zu einem geringen Anteil (≤ 10% einer Dosis) metabolisiert. Nach biliärer Ausscheidung wird Doxycyclin durch Chelatbildung im Darm inaktiviert.

### Elimination

Bei normaler Nierenfunktion bzw. bis zu einer Kreatinin-Clearance von 75 ml/min wird innerhalb von 72 Stunden ca. 40%, bei einer Kreatinin-Clearance von unter 10 ml/min 1 bis 5% der oral verabreichten Dosis über die Niere, 2 bis 3% über die Galle und der Rest als

inaktive Metaboliten ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt 18 bis 22 Stunden; sie wird auch durch schwere Niereninsuffizienz und Hämodialyse nicht signifikant verändert.

#### Kinder und Jugendliche (2 bis 18 Jahre)

Populationspharmakokinetische Analyse der wenigen Konzentrations-Zeit-Daten von Doxycyclin nach intravenöser (IV) und oraler Verabreichung entsprechend Standardtherapie bei 44 pädiatrischen Patienten (2-18 Jahre) zeigte, dass die allometrisch skalierte Clearance (CL) von Doxycyclin bei pädiatrischen Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis  $\leq 8$  Jahren (Median [Bereich] 3,58 [2,27-10,82] L/h/70 kg, N=11) sich nicht signifikant von der bei pädiatrischen Patienten im Alter von  $>8$  bis 18 Jahren (3,27 [1,11-8,12] L/h/70 kg, N=33) unterschied. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von  $\leq 45$  kg unterschied sich die auf das Körpergewicht normalisierte Doxycyclin CL in Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis  $\leq 8$  Jahren (Median [Bereich] 0,071 [0,041-0,202] L/kg/h, N=10) nicht signifikant von derjenigen in Patienten im Alter von  $> 8$  bis 18 Jahren (0,081 [0,035-0,126] L/kg/h, N=8). Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von  $> 45$  kg wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede der auf das Körpergewicht normalisierten Doxycyclin CL zwischen Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis  $\leq 8$  Jahren (0,050 L/kg/h, N=1) und Patienten im Alter von  $> 8$  bis 18 Jahren (0,044 [0,014 0,121] L/kg/h, N=25) beobachtet. Bei der kleinen Kohorte von pädiatrischen Patienten, welche die orale (N=19) oder IV (N=21) Formulierung allein erhielten, wurde kein klinisch signifikanter Unterschied in der CL zwischen oraler und IV-Verabreichung beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Langzeitstudien an Tieren zur Untersuchung des karzinogenen Potentials wurden nicht durchgeführt. Es liegen jedoch für die verwandten Antibiotika Oxytetracyclin (Nebennieren- und Hypophysentumore) und Minocyclin (Schilddrüsentumore) Hinweise auf ein onkogenes Potential bei Ratten vor.

Untersuchungen zur Mutagenität von Doxycyclin wurden ebenfalls nicht durchgeführt, für verwandte Antibiotika (Tetracyclin, Oxytetracyclin) wurden jedoch positive Ergebnisse für *in vitro* Untersuchungen an Säugetierzellen beschrieben.

Die Wirkungen auf die Fertilität und Reproduktionsleistung wurden an Ratten über einen Dosisbereich von 50 bis 500 mg/kg/Tag untersucht. Bei einer Dosis von 50 mg/kg/Tag kam es zu einer Abnahme der Fortbewegungsgeschwindigkeit der Spermien, aber es zeigte sich keine offensichtliche Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität oder auf die Spermienmorphologie. Bei 500 mg/kg/Tag zeigte sich eine maternale Toxizität durch laute Atmung, lose Faeces und vorübergehende Abnahme der Körpergewichtszunahme und der Nahrungsaufnahme nach der Geburt und einen leichten Anstieg der Gestationsdauer. Keine maternale Toxizität zeigte sich bei oder unter 100 mg/kg/Tag.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Maisstärke  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Polyvidon  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Hydriertes Rizinusöl

LMF Patentblau (E 131)  
Magnesiumstearat

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Alu-Blisterstreifen zu 5 und 10 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Doxycyclin G.L. 100 mg-lösliche Tabletten: 1-19703

Doxycyclin G.L. 200 mg-lösliche Tabletten: 1-21545

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

Doxycyclin G.L. 100 mg-lösliche Tabletten: 14. Mai.1992

Doxycyclin G.L. 200 mg-lösliche Tabletten: 31. Juli 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juni 2013

### **10. STAND DER INFORMATION**

September 2023

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.