

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxystad 100 mg Tabs lösbar Tabletten
Doxystad 200 mg Tabs lösbar Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doxystad 100mg:
1 lösbar Tablette enthält 100 mg Doxycyclin als Monohydrat.

Doxystad 200mg:
1 lösbar Tablette enthält 200 mg Doxycyclin als Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Doxystad 100mg:

Beige-hellgraue runde Tablette mit dunklen Punkten und dem Imprint A6 auf einer Seite.

Doxystad 200mg:

Beige-hellgraue runde Tablette mit dunklen Punkten und dem Imprint A7 auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie von Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren, die durch Doxycyclin-empfindliche Erreger verursacht werden:

- **Infektionen der Atemwege und im HNO-Bereich:** akute Schübe chronischer Bronchitis, Pharyngitis verursacht durch Chlamydien, Sinusitis vorzugsweise bei Patienten mit β -Lactamallergie, Otitis media, Lobär- und Bronchopneumonie verursacht durch Mykoplasmen, Rickettsien und Chlamydien, akute unkomplizierte Bronchitis bei Verdacht auf Beteiligung von bakteriellen Erregern
 - **Infektionen des Urogenitaltraktes:** Infektionen der Niere und des Nierenbeckens (Pyelonephritis), der Harnleiter und der Harnblase (Zystitis), Harnröhre (Urethritis); Adnexitis; Endometritis; akute Prostatitis; nicht-gonorrhoische Urethritis, insbesondere durch Chlamydien und *Ureaplasma urealyticum*; *Ureaplasma-urealyticum*-Infektion des männlichen Genitaltrakts mit ungeklärter Unfruchtbarkeit; 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, Abszesse, Furunkulose, Wundinfektion, Paronychium, Lyme-Borreliose Stadium I.
- **Infektionen der Augen:** einschließlich Einschluss-Konjunktivitis und Trachom

- **Milzbrand:** Zur Prophylaxe und alternativen 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:** Brucellosen (Maltafieber, Morbus Bang) in Kombination mit Streptomycin, Listeriosen und Frambösie (bei Patienten mit Penicillinallergie), Tularämie, Gasbrand, Tetanus, Pest, Rickettsiosen (Fleckfieber, Q-Fieber, etc.), Leptospirosen (Morbus Weil u.a.), Cholera, Rückfallfieber, Oroyafieber, Verruga peruana, Malaria tropica durch chloroquinresistentes *Plasmodium falciparum* (alternative Therapie in Kombination mit Chinin oder Chinidin).

Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken sollten wegen der unterschiedlichen Resistenzsituation nicht mit Doxycyclin behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die individuelle Dosierung stehen Doxystad 100 mg- bzw. 200 mg-Tabs zur Verfügung.

Erwachsene über 70 kg KGW: Tagesdosis 200mg

Erwachsene unter 70 kg sowie Jugendliche und Kinder über 45 kg KGW:

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 KGW: hier muss auf andere Arzneimittel mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zurückgegriffen werden

Kinder unter 8 Jahren: Doxystad ist kontraindiziert bei Kindern unter 8 Jahren, da durch Einlagerungen von Doxycyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Spezielle Therapien:

- Akute Epididymo-Orchitis durch Chlamydien: 200 mg Doxycyclin täglich, 10 Tage lang.
- Lues I und II: 300 mg täglich mindestens 10 Tage lang.
- Akute Adnexitis und Endometritis:
Stationär: nach anfänglicher intravenöser Therapie mit Doxycyclin (200 mg täglich) und Cefoxitin (4 x 2 g) über mindestens 4 Tage, weiterführende Behandlung mit 200 mg Doxystad täglich bis die Gesamtdauer der Therapie 10 - 14 Tage beträgt
Ambulant: am 1. Tag 2 g Cefoxitin i.m. (3 g Amoxicillin p.o., oder 3,5 g Ampicillin p.o. oder 4,8 Mio. I.E. Procain-Penicillin i.m.), dann 200 mg Doxystad täglich 10 - 14 Tage lang.
- Prävention und alternative Therapie von Milzbrand durch Inhalation:
Erwachsene und Kinder ab 45 kg KGW: 100 mg zweimal täglich 60 Tage lang.
- Lyme-Borreliose Stadium I: Erwachsene: 200 mg täglich durch 10 - 20 Tage; Kinder: 2-4 mg Doxycyclin /kg Körpergewicht durch 14 bis 30 Tage.
- *Ureaplasma urealyticum*-Infektion des männlichen Genitaltrakts mit ungeklärter Unfruchtbarkeit: 200 mg täglich 4 Wochen lang (Partnerbehandlung!).

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.

Art der Anwendung:

Doxystad Tabs können im Ganzen zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (ausgenommen Milch oder Milchprodukte) oder in einem Glas Wasser gelöst eingenommen werden; sie sollten 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 Behandlung:

Die Behandlungsdauer richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung. Die Therapie sollte mindestens 24 bis 48 Stunden nach Abklingen der Symptome und des Fiebers fortgesetzt werden, um Rezidive zu vermeiden. Falls Doxystad bei Infektionen durch empfindliche Streptokokken angewendet wird, sollte die Behandlung mindestens 10 Tage dauern, um Spätschäden, wie z.B. rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Doxycyclin ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- schwere Leberschädigung
- während der Dentition (letztes Trimester der Schwangerschaft, Säuglinge und Kinder bis zu 8 Jahren)
- gleichzeitiger Anwendung von Isotretinoin (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Kindern:

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

Die Anwendung von Tetracyclinen während der Dentition (zweite Hälfte 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 sollte daher bei dieser Patientengruppe nur dann angewendet werden, wenn keine anderen Medikamente zur Verfügung stehen bzw. wenn diese kontraindiziert sind oder eine entsprechende Wirksamkeit unwahrscheinlich ist.

Allgemein:

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

Intrakranielle Drucksteigerung (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, möglicherweise Papillenödem) bei Erwachsenen wurden bei Patienten beschrieben, die Doxycyclin in voller therapeutischer Dosis verabreicht erhielten, wobei es nach dem Absetzen zu einer raschen Rückbildung kam.

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Clostridium 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 *Clostridium difficile* führen.

Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridium 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 Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. Vancomycin, 4 x 250 mg oral) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

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

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 Medikamente vor dem Schlafengehen ein.

Falls es zu einer Irritation der Magenschleimhaut kommt, sollte Doxystad gemeinsam mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

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

Länger dauernde Antibiotika-Anwendung 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 Luesverdacht, sind geeignete diagnostische Maßnahmen (inkl. Dunkelfelduntersuchungen) zu ergreifen. Monatliche serologische Tests sollten über mindestens 4 Monate durchgeführt werden.

Wegen möglicher Unwirksamkeit oraler Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.5) empfiehlt es sich, während der Behandlung mit Doxystad 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 Doxystad.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert:

- Isotretinoin

Kurz vor, während oder nach einer Isotretinoin-Behandlung der Akne darf Doxycyclin nicht verabreicht werden, da beide Wirkstoffe in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) verursachen können.

- Andere potentiell hepato- und nephrotoxische Substanzen

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Doxystad mit folgenden Arzneimitteln/Nahrungsmitteln wird nicht empfohlen:

- Al-, Ca-, Mg-haltige Antacida sowie Präparate, die Wismut- Salze oder Fe⁺⁺-Ionen enthalten, medizinische Aktivkohle und Anionenaustauscherharze (Colestyramin, Colestipol)

Die Resorption von Doxystad wird verschlechtert und deshalb sollten diese Arzneimittel nicht gleichzeitig eingenommen werden. Ein zeitlicher Abstand von mindestens 2 Stunden soll eingehalten werden.

- Milch und Milchprodukte

Doxystad soll nicht gleichzeitig mit Milch und Milchprodukten eingenommen werden, da diese die Resorption von Doxycyclin verschlechtern. Doxystad sollte zumindest 2 Stunden vor diesen Nahrungsmitteln eingenommen werden.

- Andere Antibiotika

Da bakteriostatische Antibiotika wie Doxycyclin die bakterizide Wirkung der β -Lactamantibiotika (z.B. Penicilline, Cephalosporine) hemmen können, ist eine gleichzeitige Verabreichung nicht sinnvoll.

Folgende Arzneimittel/Genussmittel beeinflussen die Wirkung von Doxystad:

- Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Phenobarbital, Primidon oder Rifampicin

Längerfristige Verabreichung kann den Abbau von Doxycyclin in der Leber beschleunigen und dessen Plasmakonzentrationen verringern.

- Alkohol

Chronischer Alkoholismus kann den Doxycyclin-Abbau in der Leber beschleunigen und die Plasmakonzentrationen verringern.

- Theophyllin

Die gleichzeitige Anwendung kann das Vorkommen von Nebenwirkungen im Magen-Darm- Trakt erhöhen.

Doxystad beeinflusst die Wirkung folgender Arzneimittel:

- Antikoagulantien

Tetracycline vermindern die Prothrombin-Aktivität und verstärken so die Antikoagulantien-Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe sollte eine Reduktion der Antikoagulantien-dosis erwogen werden.

- Orale Antidiabetika

Doxycyclin kann deren hypoglykämische Wirkung verstärken.

- Orale Kontrazeptiva

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclinen kann die empfängnisverhütende Wirkung beeinträchtigt sein.

- Secale-Alkaloide

Tetracycline hemmen möglicherweise deren Abbau in der Leber (Auftreten von Ergotismus mit Gefäßspasmen und Mangel durchblutung in Einzelfällen möglich).

- Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung kann dessen Toxizität verstärkt werden.

- Ciclosporin

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

- Digoxin bzw. Digoxin-Derivate

Bei gleichzeitiger Behandlung mit diesen Arzneimitteln 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).

- Nichtpolarisierende Muskelrelaxantien (z.B. Tubocurarin und Gallamin)

Die neuromuskuläre Blockade kann verstärkt werden.

- Lithiumhaltige Arzneimittel

In einem Einzelfall wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Doxycyclin und einem lithiumhaltigen Arzneimittel eine Erhöhung der Lithium-Serumspiegel mit Auftreten von zentralnervösen Störungen, wie Verwirrtheit und Benommenheit beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung sollten die Lithium-Serumspiegel daher besonders sorgfältig überwacht werden.

Sonstige Wechselwirkungen:

- Beeinflussung von Laboruntersuchungen:

Unter Doxycyclintherapie können die Gerinnungszeit verändert und die Ergebnisse von Harnweiß-, Harnzucker-, Urobilinogen-Test sowie der Nachweis von Katecholaminen im Urin verfälscht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Da es beim Feten und Säugling zu einer Verfärbung der Zähne und zu einer reversiblen Verzögerung des Knochenwachstums kommen kann, sollte Doxystad während der Schwangerschaft nur nach strengster Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden und auch nur, wenn andere Antibiotika nicht gegeben werden können.

Während der Schwangerschaft besteht erhöhte Gefahr von Leberschäden.

Stillzeit:

Da Tetracycline einschließlich Doxycyclin in der Muttermilch stillender Frauen nachgewiesen werden konnten, sollte Doxycyclin bei stillenden Müttern nicht verwendet werden. Gegebenenfalls empfiehlt sich Abpumpen und Verwerfen der Milch während der Therapiedauer.

Fertilität

Es stehen keine Daten zum Einfluss von Doxycyclin auf die Fertilität zur Verfügung.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

Vereinzelte ist über eine 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).

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen

Selten: Eosinophilie, Leukozytosen, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Neutropenie, Lymphozytopenien, Lymphadenopathien, atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktischer Schock, Anaphylaxie, anaphylaktoide Reaktionen, anaphylaktoide Purpura, Hypotonie, angioneurotisches Ödem, Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes, Asthma, Dyspnoe, Serumkrankheit, periphere Ödeme, Urtikaria, fixes Arzneimittelexanthem an Genitalien und anderen Körperregionen

Endokrine Erkrankungen

Selten: Bei Langzeitbehandlung mit Tetracyclinen wurde eine mikroskopische bräunlich-schwarze Verfärbung der Schilddrüse beschrieben. Abnormale Schilddrüsenfunktionswerte wurden nicht beobachtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen:

Selten: Unruhe und Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen

Selten: Intrakranielle Drucksteigerung bei Erwachsenen (Pseudotumor cerebri: Mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Papillenödem und Sehstörungen wie z.B. Diplopie), Parästhesien, Störungen bzw. Verlust der Geruchs- und Geschmacksempfindung.

Sehr selten: Krampfanfälle.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Vorübergehende Kurzsichtigkeit (passagere Myopie).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus

Herzerkrankungen:

Selten: Tachykardie, Perikarditis

Gefäßerkrankungen:

Selten: Flush

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Meteorismus, Fettstühlen (Steatorrhoe).

Gelegentlich: Erbrechen, Durchfall, Glossitis, Mund- und Rachenschleimhautentzündungen, Heiserkeit, schwarze Haarzunge, bleibende Zahnverfärbungen mit Schmelzdefekten bei Anwendung während der Dentition

Selten: Bauchschmerzen, Dysphagie, Dyspepsie, Enterocolitis, pseudomembranöse Colitis, durch *C. difficile* bedingter Durchfall, Ösophagitis und ösophageale Ulzerationen bei Verabreichung in Kapsel- oder Tablettenform, entzündliche Veränderungen (mit Candida-Besiedlung) im Anogenitalbereich (Vulvovaginitis und Pruritus ani)

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Abnorme Leberfunktion, Hepatitis, Leberoxizität.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschläge einschließlich makulopapulärer und erythematöser Ausschläge. Unter Sonnenbestrahlung kann es zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale mit Erythem, Hautödem und Blasenbildung, selten auch mit Nagelablösung und -verfärbung kommen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Selten: Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Reversible Knochenwachstumsverzögerungen bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren.

Selten: Arthralgie und Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie.

Selten: Erhöhte BUN-Werte.

Sehr selten: Nierenschädigungen, wie z.B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie.

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:

Österreich

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

Symptome einer Intoxikation

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 Intoxikation

Bei einer oralen Überdosis von Doxycyclin sollte die noch nicht resorbierten Anteile der Substanz durch Gaben 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 dialysierbar, sodass eine Hämo- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung - Tetracycline
ATC-Code: J01A A02

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 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:

DIN (Deutsches Institut für Normung) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Alle Bakterien einschließlich Anaerobier	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$

CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$\geq 16 \text{ mg/l}$
Pseudomonas spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$\geq 16 \text{ mg/l}$
Acinetobacter spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$\geq 16 \text{ mg/l}$
Staphylococcus spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$\geq 16 \text{ mg/l}$
Enterococcus spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$\geq 16 \text{ mg/l}$

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, 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 auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien in Deutschland (Stand: 11.12.07):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° ¹
<i>Staphylococcus aureus</i>
(inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Tropheryma whippelii</i> °

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> °
Andere Mikroorganismen
<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> °D
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
Spezies, bei denen erworbene
Resistenzen ein Problem bei der
Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> § ⁺
<i>Enterococcus faecium</i> §
<i>Streptococcus agalactiae</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i> §
<i>Enterobacter cloacae</i> §
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i> §

<i>Serratia marcescens</i> §
<i>Shigella</i> spp. +
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

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

° 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.

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) Einzeldosen 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.

Metabolismus/ Biotransformation

Doxycyclin wird nicht 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 - 5% der oral verabreichten Dosis über die Niere, 2-3% über die Galle und der Rest als inaktive Metabolite ausgeschieden.

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

Spezielle Patientengruppen

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Schwere Nierenfunktionsstörungen und Hämodialyse haben nur einen geringen Einfluss auf die Plasmahalbwertszeit, da Doxycyclin hauptsächlich direkt aus dem Blut in das Darmlumen ausgeschieden werden kann.

- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann die Plasmahalbwertszeit stärker verlängert sein.

Bei intrahepatischer Cholestase kann die Doxycyclinkonzentration in der Galle massiv ansteigen und zu einer Leberschädigung führen. Daher darf Doxycyclin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht angewendet werden.

- Ältere Patienten

Da die Ausscheidung von Doxycyclin durch Nierenfunktionseinschränkung nicht wesentlich beeinflusst wird, ist es unwahrscheinlich, dass die Pharmakokinetik von Doxycyclin bei älteren Patienten verändert ist. Da krankhafte Veränderungen im Bereich der Leber oder des Gastrointestinaltrakts bei älteren Menschen häufiger auftreten, kann dadurch unter Umständen die Ausscheidung von Doxycyclin beeinträchtigt sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 – 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

Mikrokristalline Cellulose,
Natriumcarboxymethylstärke,
Magnesiumstearat.

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

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

Blisterpackungen bestehend aus PVC-Aluminiumfolie
Packungen zu 5 und 10 Tabletten.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSGNUMMERN

Doxystad 100 mg Tabs lösbar Tabletten: 1-21627
Doxystad 200 mg Tabs lösbar Tabletten: 1-21628

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Juli 2001

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2014

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten