

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten
Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten

Eine Tablette enthält 104,1 mg Doxycyclin · 1 H₂O, entsprechend 100 mg Doxycyclin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 44,7 mg Lactose.

Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten

Eine Tablette enthält 208,2 mg Doxycyclin · 1 H₂O, entsprechend 200 mg Doxycyclin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 89,3 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten

Bei Doxycyclin Heumann handelt es sich um hellgelbe bis gräulich gelbe, gesprenkelte, runde, flache Tabletten mit Facettenrand und einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tabletten, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten

Bei Doxycyclin Heumann handelt es sich um hellgelbe bis gräulich gelbe, gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Stoff- oder Indikationsgruppe:

Breitspektrum-Antibiotikum

Doxycyclinpräparat

Doxycyclin (Alpha-6-Desoxy-5-hydroxytetracyclin) gehört zur Gruppe der Tetracycline.

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

- Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereichs
 - 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 Gonorrhoe (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydieninfektion),

Spezielle Dosierungsempfehlungen:

Tägliche Menge an Doxycyclin bei nachfolgenden Erkrankungen:	Anzahl Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten/Tag	Anzahl Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten/Tag	Dauer der Einnahme
Akute gonorrhoeische Urethritis des Mannes: 200 mg	2	1	7 Tage
Akute Gonokokken-Epididymitis*: 200 mg	2	1	10 Tage
Akute Gonokokkeninfektion der Frau*: 200 mg	2	1	mindestens 7 Tage
Syphilis (primäre und sekundäre Form bei Penicillinallergie): 300 mg (Einmaleinnahme)	3	1½	15 Tage
Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea**: 100 mg	1	½	7–21 Tage
Lyme-Borreliose (Stadium I): 200 mg	2	1	2–3 Wochen, mind. jedoch 14 Tage

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

** Anschließend ist die tägliche Einnahme von 50 mg Doxycyclin (hierzu stehen spezielle Stärken zur Verfügung) 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.

- 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.
- ambulanter Therapie von Gallenwegsinfektionen
- Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea
- Chlamydien-Konjunktivitis und Trachom
- Borreliose (Erythema chronicum migrans oder Lyme-Disease)
- seltenen Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose, Melioidose, Pest, Granuloma inguinale
- anderen Erkrankungen:
 - Malabsorptions-Syndrome (tropische Sprue und Morbus Whipple).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Jugendliche und Erwachsene über 50 kg und unter 70 kg Körpergewicht nehmen am ersten Tag 200 mg Doxycyclin, und an den folgenden Tagen 100 mg Doxycyclin ein.

Bei schweren Erkrankungen bzw. bei Patienten mit mehr als 70 kg Körpergewicht werden über die gesamte Therapiedauer 200 mg Doxycyclin täglich verabreicht.

Zur Behandlung von Kindern unter 50 kg Körpergewicht (ab 8 Jahren: 4 mg/kg Körpergewicht am ersten, und 2 mg/kg Körpergewicht an den folgenden Tagen) ist das

Präparat wegen seiner Dosierungsstärke nicht geeignet.

Siehe Tabelle oben

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Doxycyclin Heumann sollte entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück, oder gleichzeitig zusammen mit einer anderen Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser, keine Milch oder Milchprodukte) eingenommen werden. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Besonderer Hinweis

Doxycyclin Heumann sollte zur Vermeidung von Ösophagus-Ulzera mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch), sowie in aufrechter Position und nicht unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

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 -hämolisierenden 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Doxycyclin Heumann darf bei schweren Funktionsstörungen der Leber nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei unsachgemäßer Einnahme (im Liegen) von Tablettenformen in der Tetracyclinklasse können Ösophagusulzerationen auftreten, weil die Tabletten an der Ösophagusschleimhaut festkleben und durch Hydrolyse lokal stark sauer reagierender Lösungen freigesetzt werden können (siehe auch Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

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

Bei Kindern unter 8 Jahren sowie Jugendlichen und Erwachsenen unter 50 kg Körpergewicht ist Doxycyclin kontraindiziert.

Bei Kindern bis zum Alter von 8 Jahren sollte Doxycyclin nur bei strengster Indikation angewendet werden, da es vor Abschluss der Dentitionsphase durch Ablagerung von Calcium-Orthophosphat-Komplexen zu irreversiblen Zahnverfärbungen und Zahnschmelzdefekten mit erhöhter Kariesanfälligkeit, und durch Ablagerung in den Wachstumszonen zu verzögertem Knochenwachstum kommen kann.

Wenn mit Doxycyclin eine Borreliose oder Syphilis behandelt wird, kann sehr häufig eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten (siehe auch Abschnitt 4.8), infolge der bakteriziden Wirkung auf die Krankheitserreger. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies eine üblich auftretende und normalerweise vorübergehende Folge der antibiotischen Therapie der Borreliose bzw. Syphilis ist.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Doxycyclin Heumann nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Doxycyclin wird durch folgende Arznei- und Nahrungsmittel beeinflusst

Die Resorption von Doxycyclin aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium (Milch, Milchprodukte und calciumhaltige Fruchtsäfte) und Magnesium (z. B. in Antacida), 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 beschleunigen, so dass unter üblicher Dosierung keine therapeutisch wirksamen Doxycyclin-Konzentrationen erreicht werden.

Doxycyclin-Wechselwirkungen

Mittel	Folgewirkung	Ursache
Aluminium Calcium (auch Milch) Magnesium (z. B. in Antacida) 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 Sulfonylharnstoffe	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-Effekts	
Theophyllin	Vorkommen von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöht	
orale Kontrazeptiva („Pille“)	Sicherheit der Antikonceptiva beeinträchtigt	
Zucker und Eiweiß im Harn Urobilinogennachweis Katecholamine	Störung der qualitativen und quantitativen Bestimmung	

Doxycyclin beeinflusst die Wirkung der folgenden Arzneimittel

Doxycyclin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten (oralen Antidiabetika) und Antikoagulantien 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 oben

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, Urobilinogen und von Katecholaminen im Urin kann durch Einnahme von Tetracyclinen gestört werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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 sowie bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr darf Doxycyclin nur nach besonders strenger Indikationsstellung angewendet werden, da bei Feten vom 4. Monat an sowie bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr durch die Einlagerungen von Doxycyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können.

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

Vereinzelte 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Herzerkrankungen

Selten: Tachykardien.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig treten während der Behandlung mit Doxycyclin gastrointestinale Störungen auf in Form von Sodbrennen, Magendruck, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühlen und leichten Diarrhoen. 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 Rachen-schleimhautentzündungen, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und vereinzelt schwarze Haarzunge auf.

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

Nicht bekannt: Entstehung von Magen- und Ösophagus-Ulcerationen ggf. mit Blutung, Ösophagitis.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten:

- Intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri), die nach Beendigung der Therapie reversibel ist. Sie äußert sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise eine Sehstörung durch ein Papillenödem.
- Störung bzw. Verlust der Geruchs- und Geschmacksempfindung, welche nur in einigen Fällen und auch nur teilweise reversibel war.
- Parästhesien.

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

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Vorübergehende Kurzsichtigkeit (Myopie).

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.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Myalgie, Arthralgie.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Unter einer Therapie mit Doxycyclin kann es durch Selektion zu einer Candida-Besiedelung der Haut oder Schleimhäute (insbesondere des Genitalktraktes 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).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Bei der Behandlung von Borreliose im Frühstadium bzw. der Syphilis wurden sehr häufig Symptome wie die Jarisch-Herxheimer-Reaktion beschrieben. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion äußert sich typischer Weise in Form von Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen oder Verstärkung bereits vorhandener Krankheitssymptome.

Gelegentlich: Bei Verabreichung von Doxycyclin an Kindern unter 8 Jahren ist eine irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung, sowie eine reversible Knochenwachstumsverzögerung beobachtet worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Blutgerinnungsstörung.

Selten können folgende hämatologische Veränderungen ausgelöst werden, die reversibel sind: Leukozytopenien, Leukozytosen, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphozytopenien, Lymphadenopathien, atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten.

Leber- und Pankreaserkrankungen

Nicht bekannt: 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

Gelegentlich: Hämaturie.

Tetracycline können nephrotoxische Schäden verursachen oder eine schon vorher bestehende Nierenfunktionseinschränkung (erkennbar an einem Kreatinin- und Harnstoffanstieg im Serum) verschlimmern.

Auch im Zusammenhang mit Doxycyclin-Gabe 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, Urticaria, Hautjucken, Erythema exsudativum multiforme, reversible örtliche Schwellungen der Haut, der Schleimhäute oder der Gelenke (Angioödem), Asthma, anaphylaktischer Schock, fixes Arzneimittel-exanthem an Genitalien und anderen Körperregionen und eine Serumkrankheits-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen.

Selten treten schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen auf. Sie können sich äußern als: Gesichtsschwellung, 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.

Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Unruhe, Angstzustände.

Besonderer Hinweis

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

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Pseudomembranöse Kolitis

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Doxycyclin Heumann 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 Heumann sofort abgebrochen, und die üblich entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, 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, 53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 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.

Bei einer oralen Überdosis von Doxycyclin sollten die noch nicht resorbierten Anteile der Substanz durch Gabe von Antacida, 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, 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

Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Doxycyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30 S-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:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 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>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

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: Dezember 2013):

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

Chlamydia trachomatis^o

Chlamydophila pneumoniae^o

Chlamydophila psittaci^o

Ehrlichia spp.^o

Leptospira spp.^o

Mycoplasma hominis^o

Mycoplasma pneumoniae^o

Rickettsia spp.^o

Treponema pallidum^{oA}

Ureaplasma urealyticum^o

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae⁺

*Streptococcus pneumoniae*²

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Campylobacter jejuni

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Morganella morganii

Proteus spp.

Pseudomonas aeruginosa

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 %.

^A 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

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 bis 2 Stunden die Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis in Höhe von 200 mg wurden Spitzenkonzentrationen in einem Bereich von 3 bis 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.

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 bis 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 Doxycyclins beträgt etwa 0,75 l/kg.

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 wieder gefunden. Auf Grund dieser pharmakokinetischen Besonderheiten ist die Halbwertszeit des Doxycyclins bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- a) Akute Toxizität
Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).
- b) Chronische Toxizität
Untersuchungen an verschiedenen Tierarten (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.
- c) 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.
- d) Reproduktionstoxizität
Teratologische Untersuchungen wurden an verschiedenen Tierarten (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.

- e) Phototoxizität
(siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid.

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

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten
Nicht über 25 °C lagern.

Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVdC/Al)

Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten
Originalpackungen mit 10, 20 und 50 Tabletten.
Klinikpackungen (gebündelt) mit 200 (10 × 20) Tabletten.

Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten
Originalpackungen mit 10 und 20 Tabletten.
Klinikpackungen (gebündelt) mit 200 (10 × 20) 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 Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
norispharm GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten:
8417.00.00

Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten:
8417.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen:
15.01.1990

Datum der Verlängerung der Zulassungen:
10.01.2002

10. Stand der Information

05/2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt