

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Doxycyclin-ratiopharm® SF**

100 mg/5 ml Injektionslösung

Wirkstoff: Doxycyclinhydrochlorid (entsprechend 100 mg Doxycyclin)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 115,4 mg Doxycyclinhydrochlorid (Synonym: Doxycyclinhydrochlorid · 1/2 C₂H₅OH · 1/2 H₂O), entsprechend 100 mg Doxycyclin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Doxycyclin-ratiopharm® SF ist angezeigt bei Infektionen, die durch gegen Doxycyclin-empfindliche Krankheitserreger verursacht sind, hierzu gehören:

- Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereiches
 - akute Schübe chronischer Bronchitis
 - Sinusitis
 - Otitis media
 - Pneumonie durch Mykoplasmen, Rickettsien oder Chlamydien
- Infektionen des Urogenitaltrakts
 - Urethritis durch Chlamydien oder Ureaplasma urealyticum
 - akute Prostatitis
 - unkomplizierte Gonorrhoe (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydien-Infektion)
 - 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
- Borreliose (Erythema chronicum migrans oder Lyme-Disease)
- seltene Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose, Melioidose, Pest, Granuloma inguinale

Die intravenöse Gabe sollte nur erfolgen, wenn eine orale Einnahme nicht möglich ist oder der Krankheitszustand eine parenterale Applikation erforderlich macht.

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

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Dosierung

Normaldosis für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 50 und 70 kg

am 1. Behandlungstag

200 mg Doxycyclin

ab dem 2. Behandlungstag

100 mg Doxycyclin

Bei schweren Erkrankungen und bei einem Körpergewicht von mehr als 70 kg

vom 1. Behandlungstag an täglich

200 mg Doxycyclin

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 50 kg Körpergewicht

Normaldosis am 1. Behandlungstag

4 mg Doxycyclin/kg Körpergewicht

ab dem 2. Behandlungstag

2 mg Doxycyclin/kg Körpergewicht

bei schweren Erkrankungen vom 1. Behandlungstag an

täglich 4 mg Doxycyclin/kg Körpergewicht

Die Tagesdosis wird auf einmal verabreicht.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Spezialdosierungen**– akute gonorrhoeische Urethritis beim Mann**

7 Tage lang täglich 200 mg Doxycyclin

– akute Gonokokken-Infektionen der Frau

mindestens 7 Tage lang täglich 200 mg Doxycyclin

– akute Gonokokken-Epididymitis

mindestens 10 Tage lang täglich 200 mg Doxycyclin

Hinweis:

Der Behandlungserfolg einer Therapie gegen Gonokokken sollte durch eine kulturelle Kontrolle 3–4 Tage nach Behandlungsende überprüft werden.

– Syphilis (primäre und sekundäre Formen) bei Penicillin-Allergie

15 Tage lang täglich 300 mg Doxycyclin. Die Tagesdosis kann auf einmal appliziert werden.

– Lyme-Borreliose (Stadium I)

täglich 200 mg Doxycyclin 2–3 Wochen lang (mindestens jedoch über 14 Tage)

Art und Dauer der Anwendung

Doxycyclin-ratiopharm® SF ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es kann direkt in eine ausreichend große Vene oder auch in den Schlauch eines Infusionssystems injiziert werden, das eine mit *Doxycyclin-ratiopharm® SF* kompatible Lösung enthält. Es kann auch vor der Anwendung mit einer kompatiblen Infusionslösung gemischt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die intravenöse Gabe sollte nur erfolgen, wenn eine orale Einnahme nicht möglich ist oder der Krankheitszustand eine parenterale Applikation erforderlich macht.

Die Injektionsdauer für je 100 mg Doxycyclin in 5 ml Injektionslösung soll nicht kürzer als 2 Minuten sein. Bei alten, schwachen und schwerstkranken Patienten sowie bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen besonders langsam injizieren (mindestens 3 Minuten) (siehe Abschnitt 4.8)!

Die Behandlungsdauer richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung. Auch nach Abklingen der Symptome sollte die Behandlung noch 1–3 Tage fortgesetzt werden.

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

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

Im Falle einer Langzeitanwendung (länger als 21 Tage) sollten regelmäßig Blut, Leber- und Nierenuntersuchungen durchgeführt werden.

Die intravenöse Anwendung ist mit lokaler Irritation verbunden und kann eine Venenentzündung (Thrombophlebitis) verursachen, deshalb sollte sobald der Zustand des Patienten es erlaubt, auf die orale Gabe von Doxycyclin übergegangen werden.

Zur Behandlungsdauer bei Spezialdosierungen siehe Abschnitt 4.2.

4.3 Gegenanzeigen

Doxycyclin-ratiopharm® SF darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracycline oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei schweren Funktionsstörungen der Leber nicht angewendet werden.

Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.

Doxycyclin-ratiopharm® SF ist aufgrund des Magnesiumgehaltes wegen der Gefahr einer neuromuskulären Blockade bei Myasthenia gravis kontraindiziert.

Doxycyclin-ratiopharm® SF darf in Geweben mit verminderter Durchblutung nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

An Kinder unter 8 Jahren sollte *Doxycyclin-ratiopharm® SF* nicht verabreicht werden, da es vor Abschluss der Dentitionsphase durch Ablagerung von Calcium-Orthophosphat-Komplexen zu bleibenden Zahnverfärbungen, Zahnschmelzdefekten und einer meist reversiblen Verzögerung des Knochenwachstums kommen kann (siehe auch Abschnitt 4.6).

Unter Sonnenbestrahlung kann es zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen (siehe Abschnitt 4.8). Sonnenbaden im Freien oder in Solarien sollte daher während der Behandlung mit **Doxycyclin-ratiopharm® SF** vermieden werden.

Im Falle einer Langzeitanwendung (länger als 21 Tage) sollten regelmäßig labordiagnostische Untersuchungen zur Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion sowie des blutbildenden Systems durchgeführt werden.

Treten während oder in den ersten Wochen nach Behandlung schwere, anhaltende Durchfälle auf, so ist an eine pseudomembranöse Colitis zu denken (in den meisten Fällen verursacht durch *Clostridium difficile*). Diese durch eine Antibiotika-Behandlung ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein und erfordert eine sofortige und angemessene Behandlung (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Beim Auftreten schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxis) muss die Behandlung mit **Doxycyclin-ratiopharm® SF** sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Paravenöse Injektionen sind zu vermeiden, eine i. m.- oder s. c.-Gabe sollte unterbleiben. Für **Doxycyclin-ratiopharm® SF** liegen keine hinreichenden Erfahrungen für die Anwendung im zentralen Venenbereich vor.

Doxycyclin-ratiopharm® SF enthält als Lösungsvermittler Povidon.

Bei Nierenfunktionsstörungen ist die verlangsamte Ausscheidung von Povidon zu beachten. Aufgrund des Povidon-Gehaltes kann nicht ausgeschlossen werden, dass es nach häufiger oder länger dauernder Anwendung sehr selten zu einer Speicherung von Povidon im Retikuloendothelialen System (RES) oder zu örtlichen Ablagerungen und Fremdkörpergranulomen kommen kann, die zur Verwechslung mit Geschwülsten Anlass geben können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Doxycyclin wird durch folgende Arzneimittel beeinflusst

Es ist nicht auszuschließen, dass unter Umständen gleichzeitige orale Antazida-Therapie die Gesamt-Clearance von intravenös verabreichtem Doxycyclin signifikant erhöht.

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

Arzneistoff	Folgewirkung	Ursache
orale mineralische Antazida, wie z. B. Aluminiumhydroxid	unter Umständen Abschwächung der Doxycyclin-Wirkung	
Rifampicin Barbiturate Carbamazepin Diphenylhydantoin chron. Alkoholabusus	Abschwächung der Doxycyclin-Wirkung	Beschleunigter Abbau durch Enzyminduktion
Cumarin-Derivate 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 Beta Laktame)	Abschwächung des Penicillin-/Cephalosporin-Effektes	
Theophyllin	Vorkommen von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöht	
orale Kontrazeptiva („Pille“)	Sicherheit der hormonellen Antikonzeptiva beeinträchtigt	
Zucker und Eiweiß im Harn Urobilinogennachweis Katecholamine	Störung der qualitativen und quantitativen Bestimmung	
Lithium	Erhöhung des Lithium-Serumspiegels	

Doxycyclin beeinflusst die Wirkung der folgenden Arzneimittel

Doxycyclin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoff-Derivaten (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-ratiopharm® SF** und Ciclosporin A kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden.

Sonstige Wechselwirkungen

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

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

Die gleichzeitige Gabe von **Doxycyclin-ratiopharm® SF** und Betalaktam-Antibiotika sollte vermieden werden, da sie zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin und Tetracyclinen ist die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes erhöht.

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Magnesium-haltigen Doxycyclin-Präparaten zur intravenösen Anwendung und Digitalis-Glykosiden sind selten kardiale Reaktionen wie Arrhythmien beobachtet worden.

Siehe Tabelle

Hinweis:

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

Störung von Laboruntersuchungen

Der Nachweis von Zucker, Eiweiß, Urobilinogen und von Katecholaminen im Urin kann durch Tetracyclin-Gabe gestört werden.

Die Ausscheidung von Povidon kann zu falsch positiven Reaktionen mit beispielsweise folgenden Teststreifen führen: z. B. Albustix, Urstix, Labstix und Combur-Tests.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Während der Schwangerschaft und Stillzeit 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 der Gabe von Tetracyclinen berichtet worden, die zu einer Beeinträchtigung der Sicherheit beim Führen von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen führen kann.

4.8 Nebenwirkungen

sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
selten	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
sehr selten	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:
Koagulationsstörung

Sehr selten:
Reversible hämatologische Veränderungen wie: Leukopenien, Thrombopenien, Anämien, Leukozytosen, atypische Lymphozyten, Lymphozytopenien, Lymphadenopathien und toxische Granulationen der Granulozyten.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Allergische Reaktionen wie Asthma, und eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopfschmerzen und Gelenks-schmerzen.

Sehr selten:

Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen wie: Gesichtssödem, 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten:

Unruhe, Angstzustände, epileptiforme Anfälle.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr 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.
Parästhesien

Herzkrankungen

Sehr selten:

Tachykardien

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums

Selten:

Heiserkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten:

Schluckbeschwerden.

Sehr selten:

Gastrointestinalen Störungen in Form von Übelkeit, Appetitlosigkeit, Blähungen, Erbrechen, entzündlichen Veränderungen der Zungenschleimhaut, Abdominalschmerz und Diarrhoe nach parenteraler Gabe, die durch Reizung der Darmwand und vor allem durch Störung der physiologischen Darmflora bedingt sind.

Pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt 4.4), schwarze Haarzunge.

Leber- und Gallenerkrankungen

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr von Leberschäden oder einer Pankreatitis. Aus diesem Grund sollte die parenterale Dosis von 0,2(–0,3) g Doxycyclin/Tag nicht überschritten werden. Möglichst sollte keine Kombination von Tetracyclinen mit anderen potenziell lebertoxischen Medikamenten (z. B. Chlorpromazin, Phenylhydantoin, Phenylbutazon-Derivate) vorgenommen werden.

Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden unter Tetracyclin-Gabe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten:

Allergische Reaktionen wie generalisiertes Exanthem, Erythem, Hautjucken, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Derma-

titis, Urtikaria, fixes Arzneimittelexanthem an den Genitalien und anderen Körperregionen, Angioödem, flüchtige Hautausschläge (makulopapulöser und erythematöser Rash). Schwere Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z. B. exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom).

Unter Sonneneinstrahlung kann es zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen mit Erythem, Hautödem, Blasenbildung und auch mit Nagelablösung und -verfärbung (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten:

Myalgien, Arthralgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:

Hämaturie

Sehr selten:

Nierenschädigungen, z. B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie.

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten:

Bei Verabreichung von Doxycyclin an Kinder unter 8 Jahren: irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung sowie eine reversible Knochenwachstumsverzögerung.

Sehr selten:

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

Besondere Hinweise:

Bei zu schneller Injektion kann es zu Schwindel, Hitzegefühl, Rötung des Gesichtes und Kollaps kommen.

Die intravenöse Anwendung ist mit lokaler Irritation verbunden und kann eine Venenentzündung (Thrombophlebitis) verursachen. Deshalb sollte so schnell wie möglich auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Doxycyclin-ratiopharm® SF ist bei einmaliger oraler bzw. parenteraler Gabe 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

Doxycyclin-ratiopharm® SF

ratiopharm
GmbH

Leber- und Nierenschädigungen sowie einer Pankreatitis.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Bei einer Überdosierung muss die Behandlung mit **Doxycyclin-ratiopharm® SF** sofort abgebrochen werden. Hier sind rein symptomatische Maßnahmen angezeigt. Doxycyclin ist nicht ausreichend dialysabel, so dass eine Häm- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: J01AA02

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Doxycyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms, wodurch die Elongation der Peptidkette unterbrochen wird. Hieraus resultiert eine vorwiegend 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
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i> ^o
<i>Ehrlichia</i> spp. ^o
<i>Leptospira</i> spp. ^o

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

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

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

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

^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 1–2 Stunden die Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis in Höhe von 200 mg Doxycyclin 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 Doxycyclin 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.

Ähnliche Plasmaspiegel wie nach oraler Gabe erhält man auch bei intravenöser Verabreichung. Bei einstündiger intravenöser Infusion von 200 mg Doxycyclin z. B. werden im Serum 3,6 mg/l, bei Infusion von 100 mg Doxycyclin 2,5 mg/l erreicht.

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 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 (30–55 %) auch über die Nieren.

Innerhalb von 24 Stunden werden im Urin ca. 41 % (Bereich: 22–60 %) einer Doxycyclin-Dosis wiedergefunden. Auf Grund der pharmakokinetischen Besonderheiten ist die Halbwertszeit 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 (s. a. Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierarten (Affe, Ratte, Hund, Hamster) mit einer Dauer bis zu 1 Jahr zeigten keine signifikanten pathologischen Veränderungen. In den Untersuchungsgruppen mit sehr hohen Dosierungen traten Störungen im Gastrointestinaltrakt auf.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Aus einer 18-Monats-Rattenstudie ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial.

Doxycyclin wurde nicht angemessen bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisher durchgeführte In-vitro- und In-vivo-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)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

2-Aminoethanol, Magnesiumchlorid, Povidon, Acetylcystein, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Hinweis:

Doxycyclin-ratiopharm® SF sollte stets getrennt von anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

Ringerlösung ist mit *Doxycyclin-ratiopharm® SF* nicht kompatibel.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nicht verbrauchte Anbrüche bzw. Reste der Injektionslösung oder der gebrauchsfertigen Infusionslösung sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:

Die fertig gemischte Infusionslösung ist, vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt, bis zu 24 Stunden haltbar. Bei nicht sofortigem Gebrauch liegt die Verantwortung für die Lagerungszeit und -bedingungen der hergestellten Lösung vor der Anwendung bei dem Benutzer. Die Lagerung darf normalerweise einen Zeitraum von 24 Stunden bei $2 - 8^{\circ}\text{C}$ nicht überschreiten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 2 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur intravenösen Infusion kann *Doxycyclin-ratiopharm® SF* mit 5- bis 20%iger Glucoselösung oder isotonischer Natriumchloridlösung gemischt werden.

Ringerlösung ist mit *Doxycyclin-ratiopharm® SF* nicht kompatibel.

Zur fertigen Infusionslösung sollten keine weiteren Arzneimittel beigemischt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

576.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. Oktober 2000

Datum der Verlängerung der Zulassung:
18. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt