

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Doxyderma 50 mg, Tabletten
Doxycyclinmonohydrat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 52,05 mg Doxycyclinmonohydrat, entsprechend 50 mg Doxycyclin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Runde, gelbe bis bräunliche Tablette mit einseitiger Schmuckkerbe

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Doxyderma 50 mg wird eingenommen bei entzündlichen, insbesondere papulösen und papulopustulösen Formen der Acne vulgaris.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Doxyderma 50 mg zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:
Erwachsene und Kinder über 12 Jahren nehmen 1-mal täglich 1 Tablette (= 50 mg Doxycyclin) ein.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Art und Dauer der Anwendung

Doxyderma 50 mg sollte entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder gleichzeitig zusammen mit einer anderen Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch) eingenommen werden. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Zur Akne-Therapie wird eine Langzeitbehandlung von mindestens 4–6 Wochen in Abhängigkeit vom klinischen Erfolg, im Regelfall bis zu 12 Wochen empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Doxyderma 50 mg darf bei Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin, Tetracycline oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei schweren Funktionsstörungen der Leber nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Kindern bis zum Alter von 8 Jahren sollte Doxycyclin nur bei strengster Indikationsstellung angewandt werden, da es vor Abschluss der Dentitionsphase durch Ablagerung von Calcium-Orthophosphat-Komplexen zu irreversiblen Zahnverfärbungen und Zahnschmelzdefekten mit erhöhter Karies-

anfälligkeit und durch Ablagerung in den Wachstumszonen zu verzögertem Knochenwachstum kommen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Resorption von Doxycyclin aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium (Milch, Milchprodukte und calciumhaltige Fruchtsäfte) und Magnesium in Antazida oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle und Colestyramin beeinträchtigt werden.

Daher sollten derartige Arznei- oder Nahrungsmittel in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden.

Das Antibiotikum Rifampicin, induzierende Stoffe aus der Klasse der Barbiturate und andere antikonvulsiv wirksame Pharmaka wie Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon sowie chronischer Alkoholabusus können aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber den Abbau von Doxycyclin beschleunigen, so dass unter üblicher Dosierung keine therapeutisch wirksamen Doxycyclin-Konzentrationen erreicht werden.

Doxycyclin beeinflusst die Wirkung der folgenden Arzneimittel:

Doxycyclin kann die Wirkung von Sulfonharnstoffderivaten (oralen Antidiabetika) und Antikoagulanzen vom Dicumarol-Typ verstärken. Bei kombinierter Verabreichung sollte eine Kontrolle der Blutzucker- bzw. der Gerinnungsparameter erfolgen und ggf.

eine entsprechende Dosisreduktion dieser Arzneimittel vorgenommen werden.

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

Sonstige Wechselwirkungen:

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

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

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

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

Siehe Tabelle

Hinweis:

In seltenen Fällen kann unter der Therapie mit Doxycyclin die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva („Pille“) in Frage gestellt sein.

Übersichtstabelle der Doxycyclin-Wechselwirkungen:

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

Es empfiehlt sich deshalb zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Störung von Laboruntersuchungen:

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

4.6 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

Vereinzelt ist über eine in der Regel vorübergehende Kurzsichtigkeit (Myopie) unter Einnahme von Tetracyclinen berichtet worden, die zu einer Beeinträchtigung der Sicherheit beim Steuern von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen führen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

| | |
|---------------|---|
| Sehr häufig | (≥ 1/10) |
| Häufig | (≥ 1/100 bis < 1/10) |
| Gelegentlich | (≥ 1/1.000 bis < 1/100) |
| Selten | (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) |
| Sehr selten | (< 1/10.000) |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.) |

Magen-Darm-Trakt

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

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

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

Nervensystem

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

Haut und Hautanhangsgebilde

Gelegentlich treten allergische Reaktionen auf Doxycyclin 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.

Blut und Blutkörperchen

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 Pankreas

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

Niere

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

Selten wurde auch im Zusammenhang mit Doxycyclingabe über Nierenschädigungen, z. B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie berichtet.

Überempfindlichkeitserscheinungen

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

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

Selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxycyclin-Therapie über schwere

Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z. B. exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom) berichtet worden.

Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.

Sonstige Nebenwirkungen

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

Gelegentlich ist bei Verabreichung von Doxycyclin an Kinder unter 8 Jahren eine irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung sowie eine reversible Knochenwachstumsverzögerung beobachtet worden.

Darüber hinaus existieren Literaturberichte über aufgetretene Zahnverfärbungen bei Erwachsenen nach längerfristiger Einnahme von Doxycyclin. Der genaue Mechanismus dieser Nebenwirkung bei Erwachsenen ist bis heute unklar.

Gelegentlich sind auch Blutgerinnungsstörung und Hämaturie beobachtet worden.

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

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

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

Besonderer Hinweis:

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

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen:

Pseudomembranöse Kolitis:

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Doxyderma 50 mg 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 Doxyderma 50 mg sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Gabe von Antihistaminika,

Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

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 Antazida, Magnesium- oder Calcium-Salzen zu nicht resorbierbaren Chelatkomplexen gebunden werden. Nach sofortigem Absetzen der Therapie sind unter Umständen symptomatische Maßnahmen indiziert. Doxycyclin ist nicht ausreichend dialysabel, so dass eine Häm- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tetracycline
ATC-Code: J01AA02

Wirkungsweise

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Doxycyclin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

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

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

Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

| Erreger | Sensibel | Resistent |
|--|----------|-----------|
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 1 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 aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Doxycyclin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwer wiegenden 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 2009):

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

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

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

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

^Δ Nur bei Penicillinallergie

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 24stündigem 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 wiedergefunden. Aufgrund dieser pharmakokinetischen Besonderheiten ist die Halbwertszeit des Doxycyclins bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

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.

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-vivo- und In-vitro-Tests verliefen negativ.

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.

Phototoxizität

(s. Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Hydriertes Rizinusöl
Povidon
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Wichtigste Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen aus PVC/PVDA- und Aluminiumfolie in Packungen zu
50 Tabletten
100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089/64186-0
Fax: 089/64186-130

8. Zulassungsnummer

11619.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24.07.1992/06.03.2009

10. Stand der Information

Januar 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt