

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Weichkapsel enthält 115,4 mg Doxycyclinhydrochlorid (Synonym: Doxycyclinhydrochlorid · ½C₂H₅OH · ½H₂O), entsprechend 100 mg Doxycyclin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Längliche, dunkelgrüne Weichkapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- 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 und Ureaplasma urealyticum
 - akute Prostatitis
 - unkomplizierte Gonorrhoe (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydieninfektion)
 - 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
- Ambulante Therapie von Gallenwegsinfektionen
- Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea
- Chlamydien-Konjunktivitis und Trachom
- Borreliose (Erythema chronicum migrans oder Lyme-Disease)
- seltene Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose, Melioidose, Pest, Granuloma inguinale
- andere Erkrankungen:
 - Malabsorptionssyndrome (tropische Sprue und Morbus Whipple)

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von **Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln** zu berücksichtigen.

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

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Jugendliche und Erwachsene über 50 kg und unter 70 kg Körpergewicht nehmen am ersten Tag 2 Kapseln, entsprechend 200 mg Doxycyclin und an den folgenden Tagen je 1 Kapsel, entsprechend 100 mg Doxycyclin, ein.

Bei schweren Erkrankungen bzw. bei Patienten mit mehr als 70 kg Körpergewicht werden über die gesamte Therapiedauer 2 Kapseln, entsprechend 200 mg Doxycyclin, täglich verabreicht (hierfür gibt es auch Präparate mit 200 mg Doxycyclin).

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.

Spezielle Dosierungsempfehlungen Akute gonorrhoeische Urethritis des Mannes:

Täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Kapseln über 7 Tage.

Akute Gonokokken-Epididymitis:

Täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Kapseln über 10 Tage.

Akute Gonokokken-Infektion der Frau:

Täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Kapseln über mindestens 7 Tage.

Der Behandlungserfolg bei einer Gonokokken-Infektion sollte durch eine kulturelle Kontrolle 3–4 Tage nach Behandlungsende überprüft werden.

Syphilis (primäre und sekundäre Form bei Penicillin-Allergie):

Täglich 300 mg Doxycyclin, entsprechend 3 Kapseln (sie können mit einem Mal genommen werden) 15 Tage lang.

Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea:

Täglich 100 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Kapsel, in der Regel 7–21 Tage.

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

Lyme-Borreliose (Stadium I):

Täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Kapseln, 2–3 Wochen lang (mindestens jedoch 14 Tage lang).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Art und Dauer der Anwendung

Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln 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.

Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln sollte zur Vermeidung von Ösophagus-Ulzera mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch oder Milchprodukte) sowie in aufrechter Position und nicht unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

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 beta-hämolyisierenden 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 Doxycyclin, andere Tetracycline, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwere Funktionsstörungen der Leber

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Kindern bis zum Alter von 8 Jahren sollte Doxycyclin nur nach strengster Indikationsstellung angewandt 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.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten **Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln** nicht einnehmen.

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 2–3 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 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 Beta-Laktam-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.

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 von Doxycyclin und Lithium sollten die Lithium-Serumspiegel daher besonders sorgfältig überwacht werden.

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 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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
Cumarin-Derivate, Sulfonharnstoffstoffe	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 Antikonzepтива beeinträchtigt	
Zucker und Eiweiß im Harn, Urobilinogennachweis; Katecholamine	Störung der qualitativen und quantitativen Bestimmung	
Lithium	Erhöhung des Lithiumserumspiegels	

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

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

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 Rachenschleimhautentzündungen (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

Gelegentlich: Blutgerinnungsstörung

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

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen wie generalisiertes Exanthem, Erythem, Urticaria, Hautjucken, Erythema exsudativum multiforme, reversible örtliche Schwellungen der Haut, der Schleimhäute oder der Gelenke (Angioödem), Asthma, anaphylaktischer Schock, fixes Arzneimittelexanthem an Genitalien und anderen Körperregionen und eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen.

Selten: Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen wie 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 (siehe „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“).

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

Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Unruhe, Angstzustände

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.)

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. Parästhesien.

Herzerkrankungen

Selten: Tachykardien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Störungen 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: Mund- und Rachenschleimhautentzündungen, Heiserkeit, Schluckbeschwerden.

Sehr selten: Pseudomembranöse Enterokolitis (siehe „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“), schwarze Haarzunge.

Leber- und Gallenerkrankungen

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr von Leberschäden oder einer Pankreatitis.

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

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: Myalgien, Arthralgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie

Selten: Nierenschädigungen, z. B. interstielle 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

Gelegentlich: Irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung sowie eine reversible Knochenwachstumsverzögerung bei Verabreichung von Doxycyclin an Kinder unter 8 Jahren.

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

Bei unsachgemäßer Einnahme (im Liegen) von Kapseln, die Doxycyclinhydrochlorid enthalten, können Ösophagusulcerationen auftreten, weil die Kapseln an der Ösophagusschleimhaut festkleben und durch Hydrolyse lokal stark sauer reagierende Lösungen freigesetzt werden können.

Sojaproteine können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen Pseudomembranöse Kolitis

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit **Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln** 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-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln** sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide, 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, D-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 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: 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> °
<i>Listeria monocytogenes</i> °1
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Tropheryma whippellii</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> °A
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °

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.

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

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

Δ Nur bei Penicillinallergie

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 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.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim gesunden Menschen ca. 16 ± 6 Stunden; sie kann bei eingeschränkter Nierenfunktion gering, bei Lebererkrankungen stärker ver-

längert 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 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).

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 an gemessenen 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Gelbes Wachs, Glycerol, Gelatine, Mittelkettige Triglyceride, Sojalecithin, Hydriertes Sojabohnenöl, Partiiell hydriertes Sojabohnenöl, 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd, 1-(4-Methoxyphenyl)ethanon, Sorbitol (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Stärkehydrolysat, Titandioxid, Chlorophyllin a-Kupfer-Komplex.

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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Weichkapseln

Packung mit 20 Weichkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
www.ratiopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

576.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
3. September 1979

Datum der Verlängerung der Zulassung:
19. Dezember 2007

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln**

Für **Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln** wurde im Jahr 1987 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse.

Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Doxycyclin nach Einmalgabe von 2 Kapseln **Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln** bzw. Referenzpräparat:

	Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	2,10 ± 0,70	2,28 ± 1,11
t_{max} [h]	2,59 ± 1,34	2,38 ± 0,76
AUC [h × µg/ml]	35,59 ± 12,25	35,77 ± 15,57

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

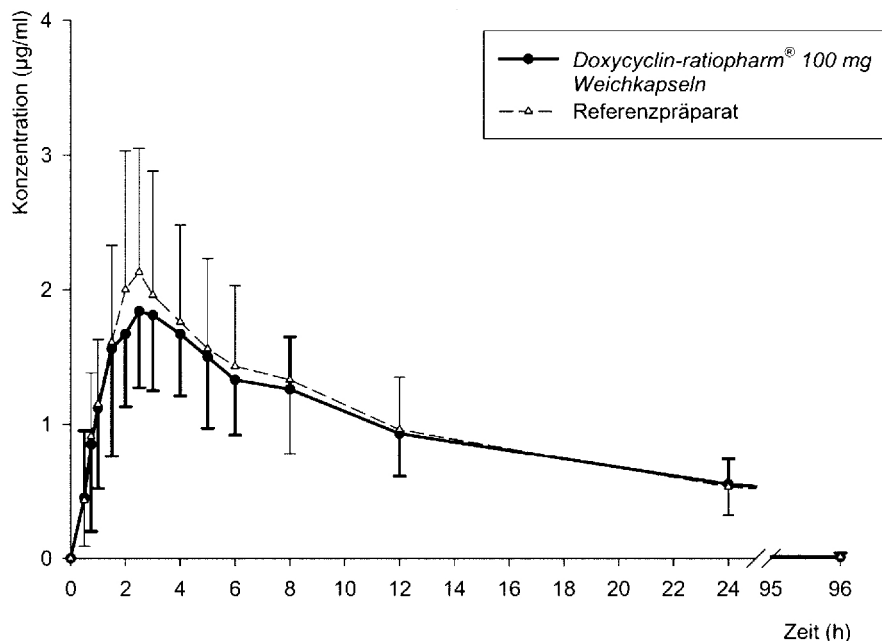
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 99,5 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Doxycyclin nach Einmalgabe von 2 Kapseln **Doxycyclin-ratiopharm® 100 mg Weichkapseln** bzw. Referenzpräparat.