

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/
100 mg Retardkapseln**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 75 mg Ambroxolhydrochlorid und 100 mg Doxycyclin (als Doxycyclinhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil: Saccharose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Mit Pellets gefüllte Hartkapseln mit gelblichem Unterteil und grünem Oberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei akuten Schüben chronischer Bronchitiden mit gleichzeitiger krankhafter Schleimeindickung, sofern sie durch Doxycyclinempfindliche Erreger verursacht sind.

Hinweis:

**Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/
100 mg Retardkapseln** ist ausschließlich für die Anwendung bei Jugendlichen und Erwachsenen im Körpergewichtsbereich von 50–70 kg geeignet.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Doxycyclin zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 50–70 kg nehmen am 1. Tag 1-mal 2 Kapseln **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg**, entsprechend 200 mg Doxycyclin und 150 mg Ambroxolhydrochlorid und an den folgenden Tagen je 1-mal 1 Kapsel **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg**, entsprechend 100 mg Doxycyclin und 75 mg Ambroxolhydrochlorid, ein.

Für Patienten außerhalb des oben genannten Gewichtsbereichs sowie für Kinder unter 12 Jahren ist **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** nicht geeignet.

Art der Anwendung

Die Hartkapsel sollte entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder während einer anderen Mahlzeit eingenommen werden. Zur Vermeidung von Ösophagusulcera ist **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** unzerkaut, mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch), in aufrechter Position und nicht unmittelbar vor dem Schlafengehen einzunehmen. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr bei den zugrunde liegenden Erkrankungen ist zu achten.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und sollte in der Regel 5 Tage nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin, andere Tetracycline, Ambroxolhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile.

**Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/
100 mg Retardkapseln** darf nicht angewendet werden:

- bei Kindern unter 12 Jahren
- in Schwangerschaft und Stillzeit
- bei eingeschränkter Nierenfunktion
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. bei der Anwendung von Antitussiva oder beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) muss die Behandlung mit **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** sofort abgebrochen werden. Die der Symptomatik und den aktuellen Therapieempfehlungen entsprechenden Notfallmaßnahmen sind durch fachkundige Personen einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Anhaltende, schwere Durchfälle, während oder nach der Therapie mit Doxycyclin, können ein Zeichen für eine potenziell lebensbedrohliche pseudomembranöse Kolitis sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis ist eine Beendigung der Therapie mit Doxycyclin, in Abhängigkeit von der Indikation, in der Regel erforderlich und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen sind kontraindiziert.

Unter UV-Strahlenexposition (Sonne, Solarium, spezifische Arbeitsplätze) kann es zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen. Eine UV-Exposition sollte daher während der Behandlung mit **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Die Kombination einer potenziell nephrotoxischen Methoxyfluran-Narkose mit **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** kann zum Nierenversagen führen.

Kurz vor, während oder nach einer Isotretinoin-Behandlung der Akne ist von einer Behandlung mit **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** Abstand zu nehmen, da beide Arzneimittel in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) bewirken können.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose (Zucker). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** 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 und Magnesium oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle und Colestyramin beeinträchtigt werden. Daher sollten derartige Nahrungs- oder Arzneimittel in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden.

Das Antibiotikum Rifampicin, einige Wirkstoffe 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.

Dieses Arzneimittel kann die Wirkung von Sulfonharnstoffderivaten sowie 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 **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** und Ciclosporin kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Theophyllin und **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.

Bei kombinierter Anwendung von **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** mit hustenstillenden Mitteln kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen.

Die gleichzeitige Einnahme von **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** und Betalaktam-Antibiotika sollte vermieden werden, da sie zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit führen kann.

In seltenen Fällen kann unter der Therapie mit **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Der Nachweis von Zucker, Eiweiß, Urobilinogen und von Katecholaminen im Urin kann durch Einnahme von **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** gestört werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden unter **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln**-Einnahme. Doxycyclin ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 30–40 % der mütterlichen Plasmakonzentration. Während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern bis zum 8. Lebensjahr dürfen Tetracycline nur bei vitaler Indikation angewendet werden, da bei Feten vom 4. Schwangerschaftsmonat an, bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr durch die Ablagerung von Orthophosphat-Komplexen Zahnverfärbungen, Zahnschmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können.

Für die Anwendung von Ambroxol in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine ausreichenden Erfahrungen am Menschen vor. Die Wirkstoffe gehen in die Muttermilch über.

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

Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Verkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

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, einschließlich Einzelfälle

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Unter einer Therapie mit Doxycyclin kann es durch Selektion zu einer Candidabesiedlung der Haut oder der Schleimhäute kommen, mit Symptomen wie Pruritus ani, Vulvovaginitis, Glossitis und Stomatitis.

Insbesondere die langfristige oder wiederholte Anwendung von Doxycyclin kann zu Superinfektionen und Kolonisationen mit resistenten Bakterien oder Pilzen führen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:

Leukocytopenie, Leukocytose, Thrombocytopenie, Anämie, Lymphocytopenie, Lymphadenopathie, atypische Lymphocyten und toxische Granulationen der Granulocyten.

Gelegentlich:

Blutgerinnungsstörung und Hämaturie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

Allergische Reaktionen: generalisiertes Exanthem, Erythem, Urticaria, Hautjucken, Ödeme der Haut, der Schleimhäute oder der Gelenke (Angioödem), Asthma, fixes Arzneimittel-exanthem an den Genitalien und anderen Körperregionen und eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopfschmerz und Gelenkschmerzen.

Sehr selten:

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock, siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten:

Unruhe und Angstzustände.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten:

Intracraniale Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri), die nach Beendigung der Therapie reversibel ist. Sie äußert sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise durch eine Sehstörung aufgrund eines Papillenödems.

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

Sehr selten:

Krampfanfälle oder Parästhesien.

Herzerkrankungen

Sehr selten:

Tachykardie, Arrhythmie, Kreislaufversagen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten:

Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Gastrointestinale Störungen in Form von Sodbrennen, Magendruck, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühlen und Diarrhoen.

Gelegentlich:

Stomatitis, Pharyngitis, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und vereinzelt schwarze Haarzunge.

Selten:

Ösophagusulcerationen

Sehr selten:

Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4).

Leber und Bauchspeicheldrüse

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr von Leberschäden oder einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis). Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Unter UV-Bestrahlung kann es zu phototoxischen Reaktionen der Haut (Rötung, Schwellung, Blasenbildung, bleibende Pigmentierung) kommen; auch mit Beteiligung der Nägel (Nagelverfärbung, Nagelablösung, siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten:

Hautausschlag, Hautjucken und Stevens-Johnson-Syndrom.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten:

Myalgie und Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Tetracycline können Nierenschäden verursachen oder eine schon vorher bestehende Nierenfunktionseinschränkung verschlimmern.

Untersuchungen

Eine Behandlung mit **Ambroxol comp.-ratiopharm® 75 mg/100 mg Retardkapseln** kann durch einen antianabolen Effekt zur Erhöhung des Reststickstoffes bei Patienten mit Urämie führen.

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 bisher nicht beschrieben. Bei Überdosierung besteht jedoch die Gefahr von parenchymatösen Leber- und Nierenschädigungen sowie einer Pankreatitis.

Schwerwiegende Intoxikationserscheinungen bei Überdosierung von Ambroxol sind nicht bekannt. Es sind kurzzeitige Unruhe und Diarrhoe berichtet worden. In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen könnten bei extremer Überdosierung vermehrte Hypersalivation, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Bei parenteraler Gabe von Ambroxol bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag und bei oraler Gabe bis zu einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag traten keine Intoxikationserscheinungen auf.

Therapie bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Bei einer oralen Überdosis sollten die noch nicht resorbierten Anteile des Doxycyclin durch Gabe von Antacida, Mag-

nesium- oder Calcium-Salzen zu nicht resorbierbaren Chelatkomplexen gebunden werden. Auslösen von Erbrechen oder Magenspülung sind nicht angezeigt. Nach sofortigem Absetzen der Therapie sind unter Umständen symptomatische Maßnahmen indiziert.

Die Serumspiegel von Doxycyclin und Ambroxolhydrochlorid können weder durch Häm- noch durch Peritonealdialyse gesenkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: R05GA01

Wirkungsweise

Doxycyclin

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.

Ambroxolhydrochlorid

Ambroxol ist ein aktiver N-Desmethyl-Metabolit des Bromhexins. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wurden sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden. Im Tierversuch steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleims gefördert werden. Darüber hinaus wurde eine Steigerung der Synthese und Sekretion von Surfactant („Surfactant-Aktivierung“) nach Ambroxol-Gabe berichtet, ferner wurden Hinweise für eine Erhöhung der Permeabilität der Gefäß-Bronchialschranke gefunden.

Doxycyclin

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit von Doxycyclin 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

Actinomyces israelii°

Listeria monocytogenes°1

Staphylococcus aureus (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)

Tropheryma whippelii°

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Bartonella henselae°

Borrelia burgdorferi°

Burkholderia mallei°

Burkholderia pseudomallei°

Brucella spp.°

Francisella tularensis°

Haemophilus ducreyi°

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida°

Vibrio cholerae°

Vibrio parahaemolyticus°

Yersinia enterocolitica°

Yersinia pestis°

Anaerobe Mikroorganismen

Propionibacterium acnes°

Andere Mikroorganismen

Chlamydia trachomatis°

Chlamydophila pneumoniae°

Chlamydophila psittaci°

Ehrlichia spp.°

Leptospira spp.°

Mycoplasma hominis°

Mycoplasma pneumoniae°

Rickettsia spp.°

Treponema pallidum°a

Ureaplasma urealyticum°

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 %.

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

Doxycyclin

Absorption

Nach oraler Applikation wird Doxycyclin aus dem oberen Teil des Dünndarms fast vollständig resorbiert (> 90 % einer Dosis). Bereits nach 30 Minuten werden relevante Konzentrationen und nach 1–2 Stunden die Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis 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 (im 24-stündigen Abstand) Einzeldosen von *jeweils 100 mg*. *Dadurch* werden Steady-state-Konzentrationen schnell erreicht. Beim 200 mg/100-mg-Schema sind diese etwa so hoch wie nach Verabreichung einer 200-mg-Einzeldosis.

Ähnlich hohe Konzentrationen erhält man nach einer einmaligen intravenösen Infusion einer 200-mg-Dosis.

Verteilung

Die 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.

Biotransformation

Doxycyclin wird im menschlichen Organismus nur zu einem geringen Anteil (< 10 % einer Dosis) metabolisiert.

Elimination

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 Exkretion erfolgt im Wesentlichen in Form der mikrobiologisch aktiven Substanz über Darm (durch transintestinale Sekretion und über die Galle) und 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.

Ambroxol

Absorption

Ambroxol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. t_{max} nach oraler Gabe beträgt 1–3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol ist bei oraler Gabe durch einen First-pass-Metabolismus um ca. $\frac{1}{3}$ vermindert. Es entstehen dabei nierengängige Metaboliten (z. B. Dibromanthranilsäure,

Glukuronide). Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ca. 85 % (80–90 %).

Verteilung

Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation/Elimination

Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7–12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit der Summe aus Ambroxol und seiner Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt zu 90 % renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10 % der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxol zuzuordnen.

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus dem Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten.

Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20–40 % verringert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für die Metaboliten von Ambroxol verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Doxycyclin

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Doxycyclin haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

Ambroxol

Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

b) Chronische Toxizität

Doxycyclin

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Doxycyclin 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.

Ambroxol

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Ambroxol an 2 Tierarten zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Doxycyclin

Aus einer 18-Monats-Rattenstudie ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Doxycyclin. Doxycyclin wurde nicht angemessen bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisher durchgeführte *In-vivo*- und *In-vitro*-Tests verliefen negativ.

Ambroxol

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Ambroxol.

Ambroxol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen verliefen negativ.

d) Reproduktionstoxizität

Doxycyclin

Teratologische Untersuchungen für Doxycyclin 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, Zahnschmelzdefekten und einer Verzögerung des Knochenwachstums kommen.

Ambroxol

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratte und Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg bzw. 200 mg/kg keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 1,5 g/kg nicht beobachtet.

Ambroxol überwindet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch (Tier) über. Mit der Anwendung beim Menschen während Schwangerschaft und Stillzeit liegen bisher keine Erfahrungen vor.

e) Phototoxizität

Doxycyclin

(siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose, Maisstärke, Talkum, Povidon, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Schellack, Gelatine, Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Hartkapseln, retardiert
 Packung mit 20 Hartkapseln, retardiert

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

23621.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Mai 1991

Datum der Verlängerung der Zulassung:
03. Dezember 2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt