

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxycyclin Genericon 100 mg lösliche Tabletten
Doxycyclin Genericon 200 mg lösliche Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 100 mg lösliche Tablette enthält 100 mg Doxycyclin als Monohydrat.
Sonstiger Bestandteil: Lactose (26 mg/Tablette) und Natrium (1,47 mg/Tablette)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Jede 200 mg lösliche Tablette enthält 200 mg Doxycyclin als Monohydrat.
Sonstiger Bestandteil: Lactose (52 mg/Tablette) und Natrium (2,94 mg/Tablette)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösliche Tablette.
Runde, blaugüne, gewölbte Tabletten mit einer Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen bei Kindern ab 8 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen, die durch Doxycyclinempfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1):

- Infektionen der Atemwege:

- Lobär- und Bronchopneumonien verursacht durch Mykoplasmen, Chlamydien und Rickettsien,
- akute unkomplizierte Bronchitis bei Verdacht auf Beteiligung von bakteriellen Erregern,
- akute Schübe chronischer Bronchitiden.

- Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich:

- Otitis media,
- Pharyngitis verursacht durch Chlamydien,
- Sinusitis vorzugsweise bei Patienten mit β -Lactamallergie.

- Infektionen des Magen-Darm-Traktes und der Gallenwege:

- Cholera,
- Yersinien- oder Campylobacter-Infektion;
- Shigellen-Infektion bei Nachweis der Empfindlichkeit,
- ambulante Therapie von Gallenwegsinfektionen

- Infektionen des Urogenitaltraktes:

- Entzündungen von Nieren und Nierenbecken, der Harnleiter und Harnblase, Harnröhre und inneren Genitalorganen,
- akute Prostatitis

- nicht-gonorrhöische Urethritis, insbesondere durch Chlamydien und *Ureaplasma urealyticum*
- ferner Lues I und II als Mittel zweiter Wahl, wenn eine Allergie gegen bakterizide Antibiotika, z.B. Penicillin, gegeben ist

- Infektionen der Haut und Weichteile:

- Impetigo,
- Furunkulose,
- Phlegmone,
- Abszess,
- Wundinfektion,
- Paronychium.

- Chlamydien-Konjunktivitis und Trachom

- Lyme-Borreliose Stadium I.

- Milzbrand:

Zur Prävention und alternativen Therapie von Milzbrand, einschließlich Milzbrand durch Inhalation nach Exposition mit aerosolisiertem *Bacillus anthracis*, wenn sich der Epidemiestamm als empfindlich gegen Doxycyclin erwiesen hat.

- Weitere Infektionen:

- Listeriosen und Frambösie (bei Patienten mit Penicillinallergie),
- Tularämie,
- Tetanus,
- Pest,
- Rickettsiosen (Fleckfieber, Q-Fieber etc.),
- Leptospirosen (Morbus Weil u.a.),
- Rückfallfieber,
- Bartonellosen (Oroyafieber, Verruga peruana)
- Ornithose
- Malaria tropica durch chloroquinresistentes *Plasmodium falciparum* (alternative Therapie in Kombination mit Chinin oder Chinidin), Prophylaxe der Malaria tropica in Gebieten mit Multiresistenzen
- Brucellosen (Maltafieber, Morbus Bang) in Kombination mit Streptomycin.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Für die individuelle Dosierung stehen auch Doxycyclin Genericon 200 mg lösliche Tabletten zur Verfügung.

Erwachsene über 70 kg KGW:

Tagesdosis: 200 mg

Die Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung von akuten Infektionen bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren soll in Fällen, in denen andere Arzneimittel nicht verfügbar oder wahrscheinlich nicht wirksam bzw. kontraindiziert sind, sorgfältig begründet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene unter 70 kg KGW sowie Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren über 45 kg KGW:

Am 1. Tag 200 mg Doxycyclin, anschließend 100 mg einmal täglich, bei schweren Infektionen 200 mg einmal täglich.

Kinder ab 8 Jahren und unter 45 kg KGW:

Am 1. Tag 4,4 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis oder aufgeteilt auf zwei Gaben, dann täglich 2,2 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis oder aufgeteilt auf zwei Gaben. Bei schweren Infektionen 4,4 mg/kg Körpergewicht während der ganzen Behandlungszeit.

Kinder unter 8 Jahren:

Doxycyclin Genericon ist kontraindiziert bei Kindern unter 8 Jahren, da durch Einlagerungen von Doxycyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung der Skelettentwicklung auftreten können. Davon ausgenommen ist die Behandlung von schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt, vor allem wenn keine anderen Therapien zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8).

Spezielle Therapien:

- Lyme-Borreliose Stadium I: 200 mg täglich 14 bis 60 Tage abhängig vom klinischen Bild und von den Symptomen.
- Ureaplasma-urealyticum-Infektion des männlichen Genitaltrakts mit ungeklärter Unfruchtbarkeit: 200 mg täglich 4 Wochen lang (Partnerbehandlung!).
- Akute Epididymo-Orchitis durch Chlamydien: 200 mg täglich 10 Tage lang.
- Lues I und II (bei Penicillinallergie): 300 mg täglich mindestens 14 Tage lang.
- Akute Adnexitis und Endometritis:
Stationär: täglich 200 mg Doxycyclin und Cefoxitin i.v. (Dosierung entsprechend Fachinformation bzw. Guidelines) mindestens 4 Tage lang und wenigstens 24 - 48 Stunden nach Abklingen der Symptome fortführen, dann 200 mg Doxycyclin täglich p.o., bis die Gesamtdauer der Therapie 14 Tage beträgt.
Ambulant: am 1. Tag Cefoxitin i.m. (Amoxicillin p.o., oder Ampicillin p.o., oder Procain-Penicillin i.m. -Dosierung entsprechend Fachinformation bzw. Guidelines), dann 200 mg Doxycyclin täglich 10-14 Tage lang.
- Prävention und alternative Therapie von Milzbrand durch Inhalation:
Erwachsene: 100 mg zweimal täglich durch 60 Tage.
Kinder unter 45 kg KGW: 2,2 mg/kg KGW zweimal täglich durch 60 Tage.
Kinder ab 45 kg KGW erhalten die Erwachsenenendosis.
- Rickettsiosen (Fleckfieber, Q-Fieber etc.): Doxycyclin ist Mittel der Wahl für Erwachsene und Kinder jeden Alters:
Erwachsene: 100 mg zweimal täglich (alle 12 Stunden).
Kinder unter 45 kg KGW: 2,2 mg/kg KGW zweimal täglich
Kinder ab 45 kg KGW erhalten die Erwachsenenendosis (siehe Abschnitt 4.4)
Die Patienten sind mindestens 3 Tage nach Abklingen des Fiebers weiterzubehandeln, bis eine Besserung klinisch nachweisbar ist. Die Behandlung hat mindestens 5-7 Tage zu dauern.
- Malaria tropica durch chloroquinresistentes *Plasmodium falciparum*: 200 mg täglich über mindestens 7 Tage.
- Malariaphylaxe
Erwachsene: 100 mg täglich
Kinder unter 45 kg KGW: 2 mg/kg KGW täglich
Kinder ab 45 kg KGW erhalten die Erwachsenenendosis.
- Cholera: 300 mg als Einzelgabe

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Doxycyclin Genericon lösliche Tabletten können im Ganzen zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (ausgenommen Milch und Milchprodukte) oder in einem Glas Wasser gelöst eingenommen werden; sie sind in aufrechter Position und nicht unmittelbar vor dem Schlafengehen einzunehmen, da sonst die Gefahr einer Schleimhautschädigung im Ösophagus besteht.

Die Einnahme während einer Mahlzeit beeinträchtigt die Resorption von Doxycyclin nicht, kann aber die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Dauer der Anwendung:

Die Behandlungsdauer richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung. Die Therapie ist mindestens 24 bis 48 Stunden nach Abklingen der Symptome und des Fiebers fortzusetzen. Bei Streptokokken-Infektionen hat die Behandlung mindestens 10 Tage zu dauern.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Anwendung bei Dialysepatienten:

Hämodialyse und Peritonealdialyse verändern die Serumhalbwertszeit von Doxycyclin nicht.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei schwerer Leberschädigung ist Doxycyclin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei älteren Patienten:

Über pharmakokinetische Parameter bei älteren Patienten liegen keine Angaben vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberschädigung

Frauen während der Schwangerschaft, Neugeborene, Kleinkinder und Kinder unter 8 Jahren, außer bei schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt, vor allem wenn keine anderen Therapien zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche:

Wie andere Tetracycline bildet auch Doxycyclin einen stabilen Kalziumkomplex in knochenbildendem Gewebe. Bei Frühgeborenen, die orale Tetracycline in Dosierungen von 25 mg/kg alle 6 Stunden verabreicht erhielten, wurde ein verlangsamtes Fibulawachstum beschrieben, das sich nach Absetzen der Therapie wieder normalisierte.

Die Anwendung von Tetracyclinen während der Dentition (letzte Hälfte der Schwangerschaft und Kindesalter bis zu 8 Jahren) kann zu bleibenden Zahnverfärbungen (gelblich-grau-braun) führen.

Diese Nebenwirkung wurde bei Langzeitanwendung häufiger beobachtet als bei wiederholter Kurzzeitbehandlung. Hypoplasie des Zahnschmelzes wurde ebenfalls beschrieben.

Die Anwendung von Doxycyclin bei pädiatrischen Patienten unter 8 Jahren hat nur dann zu erfolgen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen, die Risiken bei schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen (z.B. Fleckfieber, QFieber) überwiegt, vor allem wenn keine adäquaten alternativen Therapien zur Verfügung stehen.

Obwohl das Risiko einer bleibenden Zahnverfärbung bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren selten ist, ist die Anwendung von Doxycyclin in Fällen, in denen andere Arzneimittel nicht verfügbar oder wahrscheinlich nicht wirksam bzw. kontraindiziert sind, sorgfältig zu begründen.

Allgemein:

Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken sind wegen der unterschiedlichen Resistenzsituation nicht mit Doxycyclin zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist zu beachten, dass innerhalb der Tetracyclin-Gruppe eine Parallelallergie besteht.

Die benigne intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) wurde mit der Anwendung von Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin in Verbindung gebracht. Die benignen intrakraniellen Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) sind in der Regel vorübergehend, jedoch wurden Fälle von dauerhaftem Sehverlust sekundär nach benigner intrakranieller Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) bei Anwendung von Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin berichtet. Falls Sehstörungen während der Behandlung auftreten, ist eine unverzügliche ophthalmologische Abklärung sicherzustellen. Da der erhöhte intrakranielle Druck über Wochen nach Absetzen des Arzneimittels bestehen bleiben kann, müssen die Patienten überwacht werden bis sich ihr Zustand stabilisiert. Eine gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin und Doxycyclin muss vermieden werden, weil Isotretinoin ebenfalls dafür bekannt ist, benigne intrakranielle Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) hervorzurufen.

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Doxycyclin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von Clostridium difficile führen.

Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von Clostridium difficile führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monaten nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Vancomycin) einzuleiten. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Schwere Hautreaktionen wie exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Doxycyclin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten schwerer Hautreaktionen, ist Doxycyclin sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Da Tetracycline, einschließlich Doxycyclin, eine Photosensibilisierung hervorrufen können, sind die Patienten bei Beginn der Behandlung auf diese Nebenwirkung aufmerksam zu machen. UV-Exposition ist zu vermeiden. Bei den ersten Anzeichen einer Reizerscheinung ist die Therapie abubrechen.

Bei Patienten, die Tetracycline einschließlich Doxycyclin in Tabletten- oder Kapselform verabreicht erhielten, wurden Fälle von Ösophagitis oder ösophagealer Ulzeration beschrieben. Die meisten dieser Patienten nahmen die Arzneimittel vor dem Schlafengehen ein.

Falls es zu einer Irritation der Magenschleimhaut kommt, ist Doxycyclin Genericon gemeinsam mit einer Mahlzeit einzunehmen.

In seltenen Fällen wurden bei oraler oder parenteraler Gabe von Tetracyclinen, einschließlich Doxycyclin, abnormale Leberfunktionswerte beschrieben.

Länger dauernde Antibiotika-Anwendung kann gelegentlich ein Überwuchern resistenter Keime, einschließlich Pilze, nach sich ziehen. Der Patient ist diesbezüglich ständig zu überwachen. Bei Resistenzentwicklung oder Keimselektion ist das Antibiotikum zu wechseln.

Bei Langzeitbehandlung ist auf einen möglichen Mangel an B-Vitaminen zu achten.

Bei Langzeittherapie in hohen Dosen werden Leber-, Nieren- und Blutbildkontrollen empfohlen.

Besteht bei Behandlung einer venerischen Erkrankung gleichzeitig Luesverdacht, sind geeignete diagnostische Maßnahmen (inkl. Dunkelfelduntersuchungen) zu ergreifen. Monatliche serologische Tests sind über mindestens 4 Monate durchzuführen.

Bei chronischem Alkoholismus oder Einnahme von enzyminduzierenden Arzneimitteln (Barbituraten, Carbamazepin u.a.) empfiehlt sich eine kritische Überwachung der Doxycyclin-Therapie (mögliche Verkürzung der Serumhalbwertszeit) (siehe Abschnitt 4.5).

Wegen möglicher Unwirksamkeit oraler Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.5) empfiehlt es sich, während der Behandlung mit Doxycyclin eine andere wirksame und sichere nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden.

Bei Behandlung von digitalisierten Patienten mit Tetracyclinen ist auf Überdosierungssymptome zu achten und die Dosis nach Bedarf anzupassen. Bei Patienten, die unter Tetracyclinen geringere Digoxin-Dosen benötigen, ist auch nach dem Absetzen des Tetracyclins die Digoxin-Plasmakonzentration zu überwachen und die Digoxin-Dosis nach Bedarf zu erhöhen. (siehe Abschnitt 4.5)

Anders als bei antianabolisch wirkenden Tetracyclinen zeigten Patienten mit gestörter Nierenfunktion kein Ansteigen der BUN-Werte unter Doxycyclin.

Bei einigen Patienten mit Spirochäteninfektion kann kurz nach Beginn der Behandlung mit Doxycyclin eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten. Den Patienten ist zu versichern, dass dies eine üblicherweise selbstbegrenzende Folge der antibiotischen Behandlung von Spirochäteninfektionen ist.

Die Tabletten enthalten Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Doxycyclin Genericon enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Tetracycline können zu einer Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes führen (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Resorption:

Milch, Milchprodukte, Al-, Ca-, Mg-haltige Antacida oder andere Arzneimittel, die diese Kationen enthalten sowie Präparate, die Wismutsalze oder Fe⁺⁺⁺-Ionen enthalten, verschlechtern die Resorption von Doxycyclin und sind deshalb nicht gleichzeitig einzunehmen. Dies gilt auch für die gleichzeitige Gabe von Anionenaustauscherharzen (Colestyramin, Colestipol). Doxycyclin ist daher zumindest 2 Stunden vor diesen Produkten zu verabreichen.

Metabolismus:

Längerfristige Verabreichung von Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Barbituraten, Primidon oder Rifampicin kann den Doxycyclin-Abbau in der Leber beschleunigen und die Plasmakonzentrationen verringern, ebenso chronischer Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.4).

Gerinnung:

Es liegen Berichte über eine Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten vor, die gleichzeitig Warfarin und Doxycyclin verabreicht erhielten. Tetracycline vermindern die Prothrombin-Aktivität und verstärken so die Antikoagulantien-Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe ist eine Reduktion der Antikoagulantienwirkung in Erwägung zu ziehen.

Doxycyclin kann die hypoglykämische Wirkung von oralen Antidiabetika verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclinen und oralen Kontrazeptiva kann die empfängnisverhütende Wirkung beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Tetracycline hemmen möglicherweise den Abbau von Secale-Alkaloiden in der Leber (Aufreten von Ergotismus in Einzelfällen möglich).

Doxycyclin darf nicht gleichzeitig mit anderen potentiell hepato- und nephrotoxischen Stoffen eingesetzt werden, da es zu schädlichen Wirkungen auf Leber und Niere kommen kann.

Da bakteriostatische Antibiotika die bakterizide Wirkung der Penicilline, Cephalosporine und anderer Beta-Lactamantibiotika hemmen können, ist eine gleichzeitige Verabreichung nicht sinnvoll.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat kann dessen Toxizität verstärkt werden.

Durch die gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin und Cyclosporin kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums verstärkt werden.

Kurz vor, während oder nach einer Behandlung der Akne mit Isotretinoin bzw. anderen Retinoiden ist Doxycyclin nicht zu verabreichen, da beide Wirkstoffe in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) verursachen können.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Digoxin bzw. Digoxin-Derivaten besteht die Gefahr einer Erhöhung der Digoxin-Plasmakonzentration durch Inaktivierung der Darmreduktion von Digoxin, was zu einer Digoxin-Intoxikation (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, Herzrhythmusstörungen) führen könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxycyclin und Theophyllin ist das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöht. Dosisanpassungen können erforderlich sein.

Untersuchungen: Glukosetests im Harn können falsch positiv ausfallen, wenn die Kupfersulfatmethode (Benedict) angewendet wird. Harnzuckertests mit Glukose-Oxidase-Reagenzien können falsch negativ ausfallen.

Aufgrund einer Beeinflussung von fluorometrischen Bestimmungen können solche Tests falsch positive Erhöhungen der Harnkatecholamine anzeigen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Da es beim Feten und Säugling zu einer Verfärbung der Zähne und zu einer reversiblen Verzögerung der Skelettentwicklung kommen kann, darf Doxycyclin während der Schwangerschaft nur nach strengster Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden und auch nur dann, wenn andere Antibiotika nicht gegeben werden können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Während der Schwangerschaft besteht erhöhte Gefahr von Leberschäden.

Stillzeit:

Da Tetracycline, einschließlich Doxycyclin, in der Muttermilch stillender Frauen nachgewiesen werden konnten, darf Doxycyclin bei stillenden Müttern nicht angewendet werden. Gegebenenfalls empfiehlt sich Abpumpen und Verwerfen der Milch während der Therapiedauer.

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

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

4.8. Nebenwirkungen

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter einer Behandlung mit Tetracyclinen, einschließlich Doxycyclin, beschrieben:

System- organklasse	Häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Sehr selten $< 1/10.000$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Blutgerinnung sstörungen	Hämolytische Anämie Neutropenie Thrombozytopenie Eosinophilie Leukozytose Atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten Lymphozytopenie Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immun- systems	Überempfindlich- keit (einschließlich anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Angioödem, Exazerbation eines systemischen Lupus Erythematodes (siehe Abschnitt 4.4), Perikarditis, Serumkrankheit, Henoch- Schönlein Purpura, Hypotonie, Dyspnoe, Tachykardie, periphere Ödeme und Urtikaria) Asthma		Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) Jarisch- Herxheimer- Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)		

Endokrine Erkrankungen			Mikroskopische bräunlich-schwarze Verfärbung der Schilddrüse		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen			Unruhe Angstzustände		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Benigne intrakranielle Drucksteigerung bei Erwachsenen (Pseudotumor cerebri ⁴ : mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Papillenödem und Sehstörungen, z. B. Diplopie) Vorwölbung der Fontanellen bei Kleinkindern (rasche Rückbildung nach Absetzen der Therapie) Parästhesien Störung bzw. Verlust der Geruchs- und Geschmacksempfindung	Krampfanfälle	
Augenerkrankungen			Sehstörung ⁵	Passagere Myopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Gefäß-erkrankungen			Flush		

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit Erbrechen Meteorismus Steatorrhoe	Dyspepsie (Sodbrennen/Gastritis) Mund- und Rachenschleimhautentzündung Heiserkeit Schwarze Haarzunge	Pankreatitis Pseudomembranöse Colitis Durch <i>Clostridium difficile</i> bedingte Colitis Ösophagealer Ulcus Ösophagitis Enterocolitis Entzündliche Veränderungen (mit Candida-Besiedelung) im Anogenitalbereich Bauchschmerzen Diarrhoe Dysphagie Glossitis		Zahnverfärbung ¹
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebertoxizität Hepatitis Abnormale Leberfunktion		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Photosensitivitätsreaktionen mit Erythem, Hautödem und Blasenbildung Ausschläge einschließlich makulopapulärer und erythematöser Ausschläge		Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Exfoliative Dermatitis Hyperpigmentierung der Haut ³ Nagelablösung und -verfärbung		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Reversible Knochenwachstumsverzögerungen bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren	Arthralgie Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie	Erhöhte BUN-Werte	Nierenschädigung, wie z. B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie	

¹ Eine reversible, oberflächliche Verfärbung der permanenten Zähne wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von Doxycyclin berichtet, aber die Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

Permanente Zahnverfärbung mit Schmelz-Hypoplasie ist ein Klasseneffekt von Tetracyclinen, die während der Zahnentwicklung verabreicht wurden (siehe Abschnitt 4.4)

² im Rahmen der Doxycyclin-Behandlung von Spirochäten-Infektionen.

³ bei chronischer Anwendung von Doxycyclin.

⁴ In Verbindung mit Tetracyclinen, einschließlich Doxycyclin, wurde über eine benigne intrakranielle Drucksteigerung mit möglichen Symptomen von Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen, Skotom, Diplopie oder dauerhaftem Sehverlust berichtet. Die Diagnose einer intrakraniellen Drucksteigerung sollte beim Auftreten klinischer Symptome, die Kopfschmerzen oder Sehstörungen hervorrufen, in Betracht gezogen werden. Wenn während der Behandlung mit Tetracyclinen ein Anstieg des Hirndrucks vermutet wird, ist die Anwendung abzubrechen.

⁵ Verbunden mit benigner intrakranieller Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Bei einer oralen Überdosierung von Doxycyclin ist durch Magenspülung zu versuchen, die noch nicht resorbierten Anteile der Substanz aus dem Magen zu entfernen. Die noch verbleibenden Reste von Doxycyclin können durch Gabe von Antazida oder Kalzium- und Magnesiumsalzen zu nicht resorbierbaren Chelaten gebunden werden. Doxycyclin ist nicht ausreichend dialysierbar, sodass eine Hämö- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

Bei massiver Überdosierung besteht die Gefahr von Leberschäden, die manchmal von einer Pankreatitis begleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline
ATC-Code: J01AA02

Wirkmechanismus

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.

Tetracyclinintermediäre/-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⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹⁾ Tetracyclin-sensible Isolate sind immer Doxycyclin-sensibel, aber auch einige Tetracyclin-resistente Isolate können Doxycyclin-sensibel sein. Zur Bestimmung der Doxycyclin-Empfindlichkeit von Tetracyclin-resistenten Isolaten ist die MHK von Doxycyclin zu bestimmen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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, ist eine Therapieberatung durch Experten anzustreben.

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: April 2019):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° ¹
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Tropheryma whippelii</i> °
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<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> ° ^
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
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.

° 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%.

^ 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 anderen *Enterobacterales*- Spezies.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Doxycyclin wird nach oraler Verabreichung nahezu vollständig und unbeeinflusst durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 2 Stunden erreicht.

Verteilung:

Doxycyclin verteilt sich gut ins Gewebe, ist plazentagängig, erscheint auch in der Muttermilch, tritt aber kaum ins Gehirn über. Es wird über die Leber in der Galle angereichert und größtenteils enteral rückresorbiert. Die Bindung an Plasmaproteine beträgt 82%.

Biotransformation:

Doxycyclin wird nicht metabolisiert. Nach biliärer Ausscheidung wird Doxycyclin durch Chelatbildung im Darm inaktiviert.

Elimination:

Bei normaler Nierenfunktion bzw. bis zu einer Kreatinin-Clearance von 75 ml/min. wird innerhalb von 72 Stunden ca. 40%, bei einer Kreatinin-Clearance von unter 10 ml/min. 1 - 5% der oral verabreichten Dosis über die Niere, 2-3% über die Galle und der Rest als inaktive Metabolite ausgeschieden.

Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt 18 - 22 Stunden; sie wird auch durch schwere Niereninsuffizienz und Hämodialyse nicht signifikant verändert.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Langzeitstudien an Tieren zur Untersuchung des karzinogenen Potentials wurden nicht durchgeführt. Es liegen jedoch für die verwandten Antibiotika Oxytetracyclin (Nebennieren- und Hypophysentumore) und Minocyclin (Schilddrüsentumore) Hinweise auf ein onkogenes Potential bei Ratten vor.

Untersuchungen zur Mutagenität von Doxycyclin wurden ebenfalls nicht durchgeführt, für verwandte Antibiotika (Tetracyclin, Oxytetracyclin) wurden jedoch positive Ergebnisse für *in vitro* Untersuchungen an Säugetierzellen beschrieben.

Die Wirkungen auf die Fertilität und Reproduktionsleistung wurden an Ratten über einen Dosisbereich von 50 – 500 mg/kg/Tag untersucht. Bei einer Dosis von 50 mg/kg/Tag kam es zu einer Abnahme der Fortbewegungsgeschwindigkeit der Spermien, aber es zeigte sich keine offensichtliche Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität oder auf die Spermienmorphologie. Bei 500 mg/kg/Tag zeigte sich eine maternale Toxizität durch laute Atmung, lose Faeces und vorübergehende Abnahme der Körpergewichtszunahme und der Nahrungsaufnahme nach der Geburt und einen leichten Anstieg der Gestationsdauer. Keine maternale Toxizität zeigte sich bei oder unter 100 mg/ kg/Tag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium
hydriertes Rizinusöl
LMF Patentblau E131
Magnesiumstearat.

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen zu 5 und 10 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz

E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Doxycyclin Genericon 100 mg lösliche Tabletten: 1-19706

Doxycyclin Genericon 200 mg lösliche Tabletten: 1-21513

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

Doxycyclin Genericon 100 mg lösliche Tabletten: 02.06.1992

Doxycyclin Genericon 200 mg lösliche Tabletten: 05.07.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.05.2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten