

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxy-M-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten

Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doxy-M-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 104,1 mg Doxycyclin 1 H₂O, entsprechend 100 mg Doxycyclin.

Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 208,2 mg Doxycyclin 1 H₂O, entsprechend 200 mg Doxycyclin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Doxy-M-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten

Grünlich-gelbe, runde gewölbte Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.

Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

Grünlich-gelbe, runde gewölbte Tablette mit Kreuzbruchkerbe („snap-tab“) auf einer Seite.

Die Tablette kann in zwei gleiche Hälften geteilt werden. Zum besseren Schlucken kann die Tablette entlang der Kreuzbruchkerbe in vier Viertel geteilt werden. Die Viertelung dient nicht zum Teilen in vier gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxycyclin ist angezeigt bei Infektionen, die durch Doxycyclin-empfindliche Krankheitserreger verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1), 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 oder Ureaplasma urealyticum
 - akute Prostatitis
 - unkomplizierte Gonorrhoe (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydien-Infektion)
 - Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane
 - Syphilis bei Penicillin-Allergie
 - Harnwegsinfektionen (nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger)
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts
 - Cholera
 - Yersinien- oder Campylobacter-Infektion
 - Shigellen-Infektion bei Nachweis der Empfindlichkeit
- 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 zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahre (unter 70 kg Körpergewicht [KG])

- am ersten Tag: 200 mg Doxycyclin (als Einzeldosis oder aufgeteilt in 2 Dosen)
- an den folgenden Tagen: 100 mg Doxycyclin pro Tag

Bei schweren Erkrankungen bzw. bei Patienten mit mehr als 70 kg KG

- einmal täglich 200 mg Doxycyclin über die gesamte Therapiedauer

Kinder von 8 bis einschließlich 11 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Die Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung von akuten Infektionen bei Kindern von 8 bis einschließlich 11 Jahren sollte sorgfältig geprüft werden und nur dann erfolgen, wenn andere Arzneimittel nicht verfügbar, wahrscheinlich unwirksam oder kontraindiziert sind.

Unter diesen Umständen beträgt die Dosis bei akuten Infektionen:

Kinder bis 45 kg

Anfangsdosis: 4,4 mg/kg (als Einzeldosis oder aufgeteilt in 2 Dosen), Erhaltungsdosis: 2,2 mg/kg (als Einzeldosis oder aufgeteilt in 2 Dosen).

Bei schweren Infektionen sollten über die gesamte Therapiedauer bis zu 4,4 mg/kg verabreicht werden.

Kinder über 45 kg

Es sollte dieselbe Dosis wie bei Erwachsenen verabreicht werden.

Kinder von der Geburt an bis unter 8 Jahren

Aufgrund des Risikos für Zahnverfärbungen sollte Doxycyclin bei Kindern unter 8 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung und sollte noch mindestens 1-2 Tage nach Abklingen der Krankheitserscheinungen fortgeführt werden.

Spezielle Dosierungen

Akute gonorrhoeische Urethritis beim Mann

Täglich 200 mg Doxycyclin über 7 Tage.

Akute Gonokokken-Epididymitis

Täglich 200 mg Doxycyclin über 10 Tage.

Akute Gonokokken-Infektion der Frau

Täglich 200 mg Doxycyclin 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 über 15 Tage. Die Tagesdosis kann auf einmal eingenommen werden.

Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea

Täglich 100 mg Doxycyclin, in der Regel 7-21 Tage.

Anschließend ist die tägliche Einnahme von 50 mg Doxycyclin als Erhaltungsdosis 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 Doxycyclin zur Verfügung.)

Borreliose (Erythema chronicum migrans oder Lyme-Disease) Stadium I

Täglich 200 mg Doxycyclin über 2-3 Wochen (mindestens jedoch 14 Tage lang).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

(siehe Abschnitt 4.4)

Art der Anwendung

Doxycyclin sollte entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder gleichzeitig zusammen mit einer anderen Mahlzeit eingenommen werden.

Um ösophageale Ulzerationen zu vermeiden, sollte die Tablette mit einem Glas Wasser (keine Milch) und nicht unmittelbar vor dem Zubettgehen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Einnahme nach oder während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern. Die Resorptionsquote wird dadurch nur unwesentlich beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder unter 8 Jahren (Ausnahmen: siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei **schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen** oder **schweren Hauterscheinungen** mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z. B. exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8) muss die Behandlung mit Doxycyclin sofort abgebrochen, und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen unverzüglich eingeleitet werden.

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden Durchfällen während oder nach Beendigung der Therapie mit Doxycyclin besteht der Verdacht auf eine schwerwiegende und u. U. lebensbedrohliche Dickdarmentzündung (**pseudomembranöse Enterokolitis**), meist ausgelöst durch *Clostridium difficile*. In diesem Fall muss Doxycyclin unverzüglich abgesetzt und sofort eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Peristaltikhemmende Mittel sind kontraindiziert.

Unter einer Therapie mit Doxycyclin kann es durch Selektion zu einem **übermäßigen mikrobiellen Wachstum** auf Haut oder Schleimhäute, insbesondere des Genitaltraktes und der Mund- und Darmschleimhäute mit unempfindlichen Erregern (z. B. Candida) kommen (siehe Abschnitt 4.8). Auftretende Infektionen müssen behandelt werden.

Unter Sonnenbestrahlung kann es durch Lichtsensibilisierung zu **phototoxischen Reaktionen** der belichteten Hautareale kommen (siehe Abschnitt 4.8), selten auch mit Beteiligung der Nägel (Nagelablösung und Verfärbung). Sonnenbaden im Freien oder in Solarien sollte daher während der Doxycyclin-Behandlung vermieden werden.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen wurde eine gutartige **intrakranielle Drucksteigerung** (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8) beobachtet. Diese Symptome bildeten sich nach Absetzen des Arzneimittels rasch zurück.

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

Wenn bei der Behandlung einer **sexuell übertragbaren Erkrankung** Verdacht auf eine gleichzeitige Syphilis besteht, sind geeignete diagnostische Maßnahmen inklusive Dunkelfelduntersuchungen vorzunehmen. In allen solchen Fällen sollten monatlich serologische Tests für mindestens 4 Monate durchgeführt werden.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit **Myasthenia gravis**, da das Risiko einer Verschlimmerung der Erkrankung besteht.

Tetracycline können zu einer Exazerbation eines **systemischen Lupus erythematodes** führen.

Vorsicht ist angeraten bei gleichzeitiger Anwendung einer **Methoxyfluran-Narkose** (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Bei Patienten, die Arzneimittel aus der Tetracyclin-Gruppe, einschließlich Doxycyclin, in Kapsel- oder Tablettenform erhalten haben, wurde über Fälle von **Ösophagitis und ösophagealen Ulzerationen** berichtet. Die meisten dieser Patienten nahmen das Arzneimittel unmittelbar vor dem Zubettgehen oder mit einer ungenügenden Menge an Flüssigkeit ein.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Doxycyclin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder bei gleichzeitiger Anwendung potenziell hepatotoxischer Medikamente verabreicht werden.

Es wurden Leberfunktionsstörungen beobachtet. Diese Reaktionen traten sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Therapie mit Tetracyclinen, einschließlich Doxycyclin, auf.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Tetracycline können nephrotoxische Schäden verursachen oder eine schon vorher bestehende Nierenfunktionseinschränkung (erkennbar an einem Kreatinin- und Harnstoffanstieg im Serum) verschlimmern (siehe Abschnitt 4.8).

Studien zur Serum-Halbwertszeit von Doxycyclin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion zeigten keinen signifikanten Unterschied. Hämodialyse hat keinen Einfluss auf die Serum-Halbwertszeit von Doxycyclin.

Kinder und Jugendliche

Bei der Anwendung von Wirkstoffen der Tetracyclin-Gruppe während der Zahnentwicklung (letzte Hälfte der Schwangerschaft, Säuglingsalter und Kinder bis 8 Jahre) kann es zu irreversiblen Zahnverfärbungen (gelb-grau-braun) kommen. Diese Nebenwirkung tritt häufiger bei Langzeitbehandlungen auf, wurde aber auch nach wiederholten Kurzzeitbehandlungen beobachtet. Zahnschmelzhypoplasien wurden ebenfalls berichtet. Doxycyclin darf bei Kindern unter 8 Jahren nur angewendet werden, wenn bei schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Erkrankungen (z. B. Rocky-Mountain-Fleckfieber) der erwartete Nutzen das Risiko überwiegt und keine angemessenen alternativen Therapien zur Verfügung stehen.

Obwohl das Risiko für irreversible Zahnverfärbungen bei Kindern von 8 bis einschließlich 11 Jahren gering ist, sollte die Anwendung von Doxycyclin sorgfältig geprüft werden und nur dann erfolgen, wenn andere Arzneimittel nicht verfügbar, wahrscheinlich unwirksam oder kontraindiziert sind.

Sonstige Bestandteile

Doxy-M-ratiopharm[®] enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Doxycyclin wird durch folgende Arzneimittel beeinflusst

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 Zink-, Bismut- oder Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle, Colestipol 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) verstärken. Bei kombinierter Verabreichung sollte eine Kontrolle des Blutzuckers erfolgen und ggf. eine entsprechende Dosisreduktion dieser Arzneimittel vorgenommen werden.

Über Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten unter Antikoagulanzen (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) und Doxycyclin wurde berichtet. Da unter Tetracyclinen die Plasmaprothrombin-Aktivität gesenkt werden kann, muss bei antikoagulierten Patienten eine Dosisreduktion der Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat kann dessen Toxizität verstärkt werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination einer potenziell nephrotoxischen Methoxyfluran-Narkose oder anderer potenziell nephrotoxisch wirkender Stoffe mit einer Doxycyclin-Therapie kann zum Nierenversagen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Kurz vor, während oder nach einer Behandlung der Akne mit Isotretinoin bzw. anderen Retinoiden ist von einer Behandlung mit Doxycyclin Abstand zu nehmen, da beide Arzneimittel in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri; siehe Abschnitt 4.8) bewirken 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.

Da bakteriostatisch wirkende Arzneimittel bakterizid wirkende Arzneimittel beeinträchtigen können, sollte die gleichzeitige Einnahme von Doxycyclin und Betalaktam-Antibiotika vermieden werden, da sie zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit führen kann.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Doxycyclin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Risiken, die mit der Anwendung von Tetracyclinen während der Schwangerschaft einhergehen, scheinen insbesondere mit den Wirkungen auf die Entwicklung von Zähnen und Skelett zusammenzuhängen (siehe Abschnitt 4.4 zur Anwendung während der Zahnentwicklung).

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

Stillzeit

Tetracycline werden mit der Milch ausgeschieden und sind daher bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4. zur Anwendung während der Zahnentwicklung).

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

Da dieses Arzneimittel Nebenwirkungen (wie z. B. Sehstörungen) hervorrufen kann, sollten die Patienten angewiesen werden, beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Candida-Besiedelung der Haut oder Schleimhäute (insbesondere des Genitaltraktes und der Mund- und Darmschleimhäute) 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: Leukozytosen, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Neutropenie, Eosinophilie, Lymphozytopenien, Lymphadenopathien, atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig:	Anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Überempfindlichkeit, Henoch-Schönlein-Purpura, Hypotonie, Perikarditis, Angioödem, Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes, Asthma, Dyspnoe, Serumkrankheit, periphere Ödeme, Tachykardie und Urtikaria)
Selten:	Anaphylaktischer Schock, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Nicht bekannt	Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4.)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten:	Anorexie
---------	----------

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Kopfschmerzen
Selten:	Unruhe, Angstzustände; Parästhesien; benigne intrakranielle Drucksteigerung bei Erwachsenen (Pseudotumor cerebri), mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise Sehstörungen (Skotom, Diplopie) bzw. Sehverlust durch ein Papillenödem; Störung bzw. Verlust der Geruchs- und Geschmacksempfindung, welche nur in einigen Fällen und auch nur teilweise reversibel waren.
Sehr selten:	Krampfanfälle

Augenerkrankungen

Sehr selten:	Passagere Myopie
--------------	------------------

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten:	Tinnitus
---------	----------

Gefäßkrankungen

Selten:	Flush
---------	-------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Steatorrhoe
Gelegentlich:	Dyspepsie (Sodbrennen/Gastritis), Mund- und Rachenschleimhautentzündungen, Heiserkeit, schwarze Haarzunge, bleibende Zahnverfärbungen mit Schmelzdefekten bei Anwendung während der Dentition
Selten:	Pseudomembranöse Kolitis - durch <i>C.difficile</i> bedingter Durchfall, ösophageale Ulzerationen, Ösophagitis, Enterokolitis, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dysphagie, Glossitis
Nicht bekannt:	Zahnverfärbungen: Bei der Anwendung von Doxycyclin wurde über reversible Verfärbungen der Oberfläche bleibender Zähne berichtet. Zahnschmelzhypoplasien.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:	Leberschädigung, Hepatitis, abnormale Leberfunktion, Pankreatitis
---------	---

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig:	Photosensitivitätsreaktionen mit Erythem, Hautödem und Blasenbildung
Häufig:	Ausschläge, einschließlich makulopapulärer und erythematöser Ausschläge
Selten:	Schwere Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z. B. Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse), Nagelablösung und -verfärbung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich:	Reversible Knochenwachstumsverzögerung bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren
Selten:	Myalgien, Arthralgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:	Hämaturie
Selten:	Erhöhte BUN-Werte
Sehr selten:	Nierenschädigung, wie z. B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie

Untersuchungen

Nicht bekannt:	Mikroskopische bräunlich-schwarze Verfärbung der Schilddrüse nach Langzeitbehandlung (ohne abnormale Schilddrüsenfunktionswerte)
----------------	--

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 anzuzeigen über:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 dialysierbar, so dass eine Hämo- 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

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.

Doxy-M-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

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-resistente Stämme können empfindlich gegenüber Doxycyclin sein.

Grenzwerte

Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

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 (v. 13.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Campylobacter jejuni</i> und <i>coli</i> ²⁾	- 2)	- 2)

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 sollte die MHK von Doxycyclin bestimmt werden.

²⁾ Das Testergebnis von Tetracyclin wird übernommen.

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: April 2023):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° ¹
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Tropheryma whippelii</i> °

Doxy-M-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

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>Cutibacterium acnes</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydia pneumoniae</i> °
<i>Chlamydia 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> ° Δ
<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> ³ 2
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter coli</i> +
<i>Campylobacter jejuni</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Morganella morganii</i>

Doxy-M-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

<i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

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

[†] In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

^Δ Nur bei Penicillinallergie

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

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 *Enterobacterales*-Spezies.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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 von 200 mg wurden Spitzenkonzentrationen von 3-5,3 mg/l ermittelt. Bei Gabe unter therapeutischen Bedingungen (200 mg am 1. Behandlungstag und 100 mg an den folgenden Tagen) werden Steady-state-Konzentrationen schnell erreicht und sind 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 80-90 %.

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 Exkretion erfolgt im Wesentlichen in Form mikrobiologisch aktiver Substanz über den Darm (durch transintestinale Sekretion und über die Galle) und zu einem gewissen Anteil (30-55 %) auch über die Nieren. Innerhalb von 24 Stunden werden im Urin ca. 41 % (Bereich: 22-60 %) einer Doxycyclin-Dosis wiedergefunden. Auf Grund 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 (siehe Abschnitt 4.9).

Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies (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 Potential

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

Reproduktionstoxizität

Teratologische Untersuchungen wurden an verschiedenen Tierspezies (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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Gereinigtes Wasser.

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

Doxy-M-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten

PVC-Aluminium Blister

5 Jahre

HDPE-Dose

3 Jahre

Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Doxy-M-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten

PVC-Aluminium Blister

Nicht über 30 °C lagern.

HDPE-Dose

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Doxy-M-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten

PVC-Aluminium Blister

Packung mit 10 Tabletten

Packung mit 20 Tabletten

HDPE-Dose

Packung mit 100 Tabletten

Diese Packung ist nicht zur Abgabe an Ärzte oder Patienten bestimmt. Die Haltbarkeit und Stabilität dieses Fertigarzneimittels ist nur im zugelassenen Originalbehältnis geprüft.

Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

PVC-Aluminium Blister

Packung mit 10 Tabletten

Packung mit 20 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Doxy-M-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten
16390.00.00

Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten
16390.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Doxy-M-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 14. März 1990
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. März 2012

Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 04. April 1990
Datum der Verlängerung der Zulassung: 07. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für Doxy-M-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt.

Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Eine im Jahr 1991 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Doxycyclin nach Einmalgabe von 1 Tablette Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	2,97 ± 1,17	2,52 ± 0,79
t_{max} [h]	2,92 ± 0,76	2,50 ± 0,66
AUC h x µg/ml]	47,17 ± 15,98	39,89 ± 10,21

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 Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 118,3 % (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.

Doxy-M-ratiopharm[®] Tabletten

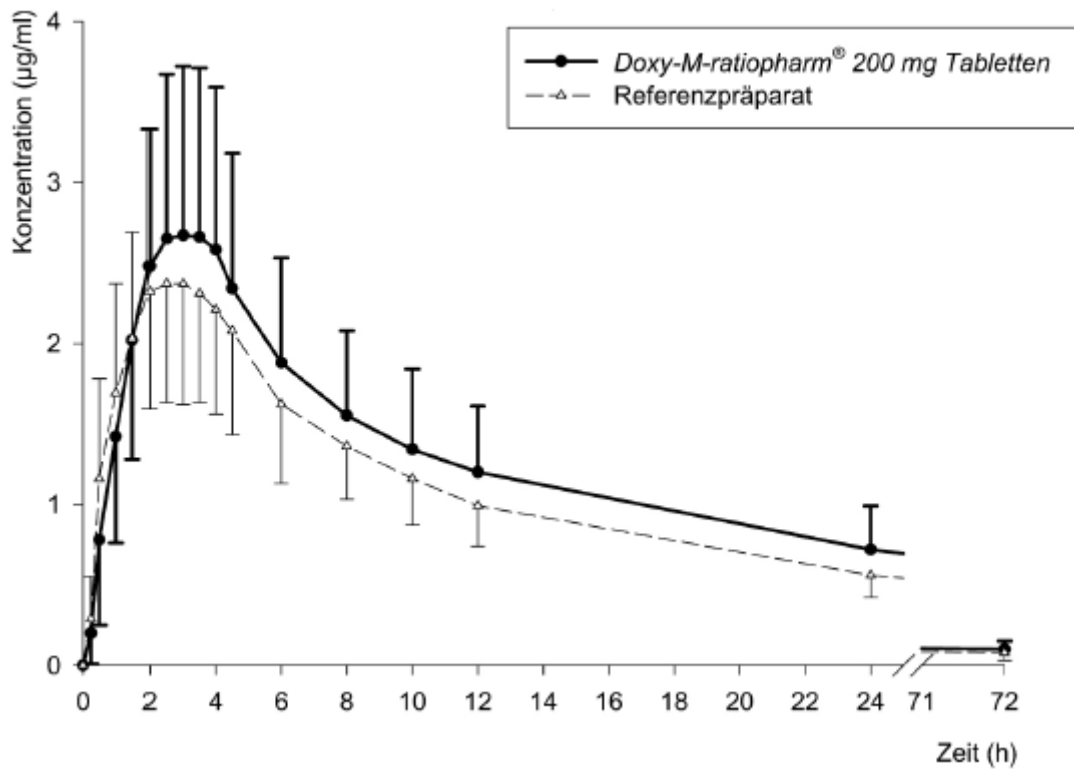
ratiopharm

Abb 1.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Doxycyclin nach Einmalgabe von 1 Tablette Doxy-M-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat.