Doxycyclin-ratiopharm® SF

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxycyclin-ratiopharm® SF
100 mg/5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 115,4 mg Doxycyclinhyclat, entsprechend 100 mg Doxycyclin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, gelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxycyclin-ratiopharm® 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
- Borreliose (Erythema chronicum migrans oder Lyme-Disease)
- seltene Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose, Melioidose, Pest, Granuloma inguinale

Die intravenöse Gabe sollte nur erfolgen, wenn eine orale Einnahme nicht möglich ist oder der Krankheitszustand eine parenterale Applikation erforderlich macht.

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)

- am 1. Behandlungstag: 2 Ampullen *Doxycyclin-ratiopharm®* (entsprechend 200 mg Doxycyclin/Tag) (als Einzeldosis oder aufgeteilt in 2 Dosen)
- ab dem 2. Behandlungstag: 1 Ampulle *Doxycyclin-ratiopharm®* (entsprechend 100 mg Doxycyclin/Tag)

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

- vom 1. Behandlungstag an täglich 2 Ampullen *Doxycyclin-ratiopharm®* (entsprechend 200 mg Doxycyclin/Tag)

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 während der gesamten Behandlungszeit 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 gonorrhoische 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 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 appliziert werden.

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 (siehe auch Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
(siehe Abschnitt 4.4)

Art der Anwendung
Doxycyclin-ratiopharm® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es kann direkt in eine ausreichend große Vene oder auch in den Schlauch eines Infusionssystems injiziert werden, das eine mit *Doxycyclin-ratiopharm*® kompatible Lösung enthält. Es kann auch vor der Anwendung mit einer kompatiblen Infusionslösung gemischt werden (siehe Abschnitte 6.2 und 6.6).

Intravenöse Infusion
Der Infusionslösung, die *Doxycyclin-ratiopharm*® enthält, sollten keine weiteren Medikamente zugesetzt werden. Die Infusionsdauer richtet sich nach der Dosierung, sollte aber üblicherweise 1 bis 4 Stunden betragen. Die empfohlene Mindestinfusionsdauer für 100 mg (0,5 mg/ml Lösung) beträgt 1 Stunde.

Intravenöse Injektion
Die Injektionsdauer für je 100 mg Doxycyclin in 5 ml Injektionslösung soll nicht kürzer als 2 Minuten sein. Bei alten, schwachen und schwerstkranken Patienten sowie bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen besonders langsam injizieren (mindestens 3 Minuten)!
Bei zu schneller Injektion kann es zu Schwindel, Hitzegefühl, Rötung des Gesichtes und Kollaps kommen.

Die intravenöse Anwendung ist mit lokaler Irritation verbunden und kann eine Venenentzündung (Thrombophlebitis) verursachen. Deshalb sollte, sobald der Zustand des Patienten es erlaubt, auf die orale Gabe von Doxycyclin übergegangen werden.

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
- Krankhafte Muskelschwäche (Myasthenia gravis), da *Doxycyclin-ratiopharm*® Magnesiumchlorid enthält
- Injektion in Gewebe mit verminderter Durchblutung
- 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** mit Kollaps, Brustschmerzen und Hypotonie 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 Vedacht 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 zu schneller Injektion kann es zu Schwindel, Hitzegefühl, Rötung des Gesichtes und Kollaps kommen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr von Leberschäden oder einer Pankreatitis. Aus diesem Grund sollte die parenterale Dosis von 0,2 (–0,3) g Doxycyclin/Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.9).

Paravenöse Injektionen sind zu vermeiden, eine i. m.- oder s. c.-Gabe sollte unterbleiben. Für *Doxycyclin-ratiopharm*® liegen keine hinreichenden Erfahrungen für die Anwendung im zentralen Venenbereich vor.

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.

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.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Doxycyclin wird durch folgende Arzneimittel beeinflusst
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.

Unter Umständen kann eine gleichzeitige orale Antazida-Therapie die Gesamt-Clearance von intravenös verabreichtem Doxycyclin signifikant erhöhen.

Doxycyclin beeinflusst die Wirkung der folgenden Arzneimittel
Doxycyclin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten (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 Antikoagulanzien (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) und Doxycyclin wurde berichtet. Da unter Tetracyclinen die Plasmaprothrombin-Aktivität gesenkt werden kann, muss bei antikoagulierten Patienten eine Dosisreduktion der Antikoagulanzien in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat kann dessen Toxizität verstärkt werden.

Sonstige Wechselwirkungen
Durch die gleichzeitige Gabe von Methoxyfluran und anderen potenziell nephrotoxisch wirkenden Stoffen kann es zu möglicherweise letal verlaufenden nephrotoxischen Nebenerscheinungen kommen (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.

Da bakteriostatisch wirkende Arzneimittel bakterizid wirkende Arzneimittel beeinträchtigen können, sollte die gleichzeitige Gabe 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).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von magnesiumhaltigen Doxycyclin-Präparaten zur intravenösen Anwendung und Digitalis-Glykosiden sind selten kardiale Reaktionen wie Arrhythmien beobachtet worden.

Da *Doxycyclin-ratiopharm®* Magnesium enthält, kann es die Wirkung von Tubocurarin, Succinylcholin und anderen Muskelrelaxantien verstärken.

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-Anwendung.

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, Brustschmerzen, Serumkrankheit, periphere Ödeme, Tachykardie und Urtikaria)
Selten:	Anaphylaktischer Schock mit Kollaps, 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; benigne intrakranielle Drucksteigerung bei Erwachsenen (Pseudotumor cerebri, mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen Papillenödem und Sehstörungen, z. B. Diplopie); Parästhesien; 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

Gefäßerkrankungen

Selten:	Flush

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Steatorrhoe
Gelegentlich:	Dyspepsie (Sodbrennen/Gastritis), Heiserkeit, schwarze Haarzunge, bleibende Zahnverfärbungen mit Schmelzdefekten bei Anwendung während der Dentition
Selten:	Pseudomembranöse Kolitis - durch *C. difficile* bedingter Durchfall, 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 Unterhautgewebes

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, Hauthyperpigmentierung*
Nicht bekannt:	Fixes Arzneiexanthem

*bei chronischer Anwendung von Doxycyclin

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich:	Thrombophlebitis, Schwindel, Schweißausbrüche oder Übelkeit infolge zu rascher Injektion
Selten:	Reizerscheinung an der Injektionsstelle

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 bzw. parenteraler Gabe 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 Überdosis muss die Behandlung mit *Doxycyclin-ratiopharm®* sofort abgebrochen werden. Hier sind rein symptomatische Maßnahmen angezeigt.
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.

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 der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Doxycyclin festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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: Mai 2025):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Actinomyces israelii °
Bacillus anthracis °
Corynebacterium diphtheriae und C. ulcerans °
Listeria monocytogenes ° [1]
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
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
Cutibacterium acnes °
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis °
Chlamydia pneumoniae °
Chlamydia psittaci °
Ehrlichia spp. °
Leptospira spp. °
Mycoplasma hominis °
Mycoplasma pneumoniae °
Rickettsia spp. °
Treponema pallidum ° Δ
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 ǯ2
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Campylobacter coli +
Campylobacter jejuni
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Morganella morganii
Proteus spp.
Pseudomonas aeruginosa

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

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

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

Δ Nur bei Penicillinallergie.

ǯ 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 in Höhe von 200 mg Doxycyclin wurden Spitzenkonzentrationen von 3 bis 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.

Ähnliche Plasmaspiegel wie nach oraler Gabe erhält man auch bei intravenöser Verabreichung. Bei z. B. einstündiger intravenöser Infusion von 200 mg Doxycyclin werden im Serum 3,6 mg/l, bei Infusion von 100 mg Doxycyclin 2,5 mg/l erreicht.

Die Plasmahalbwertzeit 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 Halbwertzeit des Doxycyclins bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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-vitro*- und *In-vivo*-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

2-Aminoethanol, Magnesiumchlorid, Povidon, Acetylcystein, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Doxycyclin-ratiopharm® sollte stets getrennt von anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

Ringerlösung ist mit *Doxycyclin-ratiopharm*® nicht kompatibel.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre
Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch:
Nicht verbrauchte Anbrüche bzw. Reste der Injektionslösung oder der gebrauchsfertigen Infusionslösung sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).
Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:
Die fertig gemischte Infusionslösung ist, vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt, bis zu 24 Stunden haltbar. Bei nicht sofortigem Gebrauch liegt die Verantwortung für die Lagerungszeit und -bedingungen der hergestellten Lösung vor der Anwendung bei dem Benutzer. Die Lagerung darf normalerweise einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 2 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung
Packung mit 5 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur intravenösen Infusion kann *Doxycyclin-ratiopharm®* mit 5- bis 20 %iger Glucoselösung oder isotonischer Natriumchloridlösung gemischt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

576.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Oktober 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig