

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

DoxyHEXAL tabs 100 mg Tabletten

DoxyHEXAL 200 mg tabs Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

DoxyHEXAL tabs

1 Tablette enthält 100 mg Doxycyclin (als Doxycyclin-Monohydrat).

DoxyHEXAL 200 mg tabs

1 Tablette enthält 200 mg Doxycyclin (als Doxycyclin-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

DoxyHEXAL tabs

Mattgelbe runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

DoxyHEXAL 200 mg tabs

Mattgelbe runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxycyclin ist angezeigt bei Infektionen, die durch gegen 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 und *Ureaplasma urealyticum*
 - akute Prostatitis
 - unkomplizierte Gonorrhoe (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydieninfektion)
 - Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane
 - Syphilis bei Penicillin-Allergie
 - Harnwegsinfektionen (nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger).
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts
 - Cholera
 - Yersinien- oder Campylobacter-Infektion
 - Shigellen-Infektion bei Nachweis der Empfindlichkeit



- ambulante Therapie von Gallenwegsinfektionen
- Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Acne 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
 - Malabsorptions-Syndrome (tropische Sprue und Morbus Whipple)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren (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. Falls Doxycyclin bei Infektionen durch empfindliche Streptokokkenstämme angewendet wird, soll die Behandlung mindestens 10 Tage dauern.

Spezielle Dosierungen

Akute gonorrhoische Urethritis des Mannes

täglich 200 mg Doxycyclin über 7 Tage.

Akute Gonokokken-Epididymitis

täglich 200 mg Doxycyclin über 10 Tage.

Akute Gonokokkeninfektion der Frau

täglich 200 mg Doxycyclin über mindestens 7 Tage.

Der Behandlungserfolg bei einer Gonokokkeninfektion sollte durch eine kulturelle Kontrolle 3 bis 4 Tage nach Behandlungsende überprüft werden.

Syphilis (primäre und sekundäre Form bei Penicillinallergie)

täglich 300 mg Doxycyclin über 15 Tage. Die Dosis kann auf einmal eingenommen werden.

Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Acne 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 bis 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

(siehe Abschnitt 4.4)

Art der Anwendung

DoxyHEXAL sollten entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder gleichzeitig zusammen mit einer anderen Mahlzeit eingenommen werden.

Um ösophageale Ulzerationen zu vermeiden, sollte die Tablette direkt mit einem Glas Wasser (keine Milch) oder nach Zerfall in einem Glas Wasser und nicht unmittelbar vor dem Zubettgehen eingenommen werden.

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 des Arzneimittels. Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber
- Gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin (siehe Abschnitt 4.5)
- 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

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 Zahnverfärbung (gelb-grau-braun) kommen. Diese Nebenwirkung tritt häufiger bei Langzeitbehandlung auf, wurde aber auch nach wiederholten Kurzzeitbehandlungen beobachtet. Zahnschmelzhypoplasien wurden ebenfalls berichtet.

Die Anwendung von Doxycyclin bei pädiatrischen Patienten unter 8 Jahren sollte nur dann erfolgen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen, die Risiken bei schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen (z. B. Fleckfieber, Q-Fieber) überwiegt, vor allem wenn keine adäquaten 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.

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.



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). Sollten schwere Hautreaktionen auftreten, ist Doxycyclin sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten.

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 Kolitis 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. Hypertoxinproduzierende 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 Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. mit Vancomycin) einzuleiten. Peristaltikhemmende Arzneimittel 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 [Photoonycholyse] und Verfärbung). Sonnenbaden im Freien oder in Solarien sollte daher während der Doxycyclin-Behandlung vermieden werden. Bei den ersten Anzeichen einer Reizerscheinung ist die Therapie abubrechen.

Benigne intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri)

Vorwölbung der Fontanellen bei Säuglingen und intrakranielle Drucksteigerung wurden mit der Anwendung von Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin in Verbindung gebracht. Hauptsymptome der gutartigen intrakraniellen Hypertonie sind Kopfschmerzen sowie Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Diplopie, Sehverlust). Frauen im gebärfähigen Alter mit Übergewicht oder mit einer gutartigen intrakraniellen Hypertonie in der Vorgeschichte haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer tetracyclinassoziierten gutartigen intrakraniellen Hypertonie. Die benignen intrakraniellen Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) sind in der Regel vorübergehend, jedoch wurden Fälle von dauerhaftem Sehverlust sekundär nach benigner intrakranieller Drucksteigerung 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 (siehe Abschnitt 4.5).

Porphyrie

Es wurde selten über Porphyrie bei Patienten, die Tetracycline erhalten, berichtet.

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.

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.

Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von **Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken** sollten wegen der unterschiedlichen Resistenzsituation nicht mit Doxycyclin behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

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 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.

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.

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.

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

Störung von Laboruntersuchungen

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.

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Doxycyclin wird von folgenden Arzneimitteln beeinflusst

Milch und Milchprodukte, Al-, Ca-, Mg-haltige Antazida oder andere Arzneimittel, die diese Kationen enthalten, sowie Präparate, die Bismutsalze oder Fe⁺⁺-Ionen enthalten, verschlechtern die Resorption von Doxycyclin und sollten deshalb nicht gleichzeitig eingenommen werden. Dies gilt auch für die gleichzeitige Anwendung von Anionenaustauscherharzen (Colestyramin, Colestipol). Doxycyclin sollte zumindest 2 Stunden vor diesen Produkten verabreicht 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 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 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.



Durch gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin und Ciclosporin A kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden. Die gleichzeitige Gabe sollte nur mit entsprechender Überwachung durchgeführt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat kann dessen Toxizität verstärkt werden.

Sonstige Wechselwirkungen

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

Doxycyclin darf nicht gleichzeitig mit anderen potenziell nephrotoxischen Stoffen eingesetzt werden, da es zu schädlichen Wirkungen auf die Niere kommen kann.

Kurz vor, während oder nach einer Behandlung der Akne mit Isotretinoin bzw. anderen Retinoiden darf Doxycyclin nicht verabreicht werden, da beide Wirkstoffe in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri; siehe Abschnitte 4.3 und 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. Dosisanpassungen können erforderlich sein.

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

4.6 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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Häufigkeitsangaben

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Blutgerinnungsstörungen	Leukozytose, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Neutropenie, Eosinophilie, Lymphozytopenie, Lymphadenopathie, atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten		
Erkrankungen des Immunsystems				
Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Angioödem, Exazerbation eines systemischen Lupus erythematoses, Perikarditis, Serumkrankheit, Henoch- Schönlein-Purpura, Hypotonie, Dyspnoe, Tachykardie, periphere Ödeme und Urtikaria), Asthma		Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Jarisch- Herxheimer-Reaktion ² (siehe Abschnitt 4.4)		
Endokrine Erkrankungen				
		mikroskopische bräunlich-schwarze Verfärbung der Schilddrüse		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
		verminderter Appetit, Porphyrie		
Psychiatrische Erkrankungen				
		Unruhe, Angstzustände		



Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen		Paraesthesien; benigne intrakranielle Drucksteigerung bei Erwachsenen (Pseudotumor cerebri) mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise Sehstörungen (Skotom, Diplopie) bzw. Sehverlust durch ein Papillenödem (siehe Abschnitt 4.4); Vorwölbung der Fontanellen bei Kleinkindern (rasche Rückbildung nach Absetzen der Therapie); Störung bzw. Verlust der Geruchs- und Geschmacksempfindung, welche nur in einigen Fällen und auch nur teilweise reversibel waren	Krampfanfälle	
Augenerkrankungen				
			passagere Myopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus		
Gefäßerkrankungen				
		Flush		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Steatorrhoe	Dyspepsie (Sodbrennen/ Gastritis), Mund- und Rachenschleimhautentzündungen, Heiserkeit, schwarze Haarzunge	Pankreatitis, pseudomembranöse Kolitis durch <i>C. difficile</i> bedingtem Durchfall, ösophageale Ulzerationen, Ösophagitis, Enterokolitis, 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 Knochenerkrankungen				
	reversible Knochenwachstumsverzögerung bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren	Myalgie, Arthralgie		
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.

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Doxycyclin ist bei einmaliger oraler Aufnahme in mehrfachen therapeutischen Dosen nicht akut toxisch. Akute Doxycyclin-Intoxikationen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Bei Überdosierung besteht jedoch die Gefahr von parenchymatösen Leber- und Nierenschädigungen sowie einer Pankreatitis.

Bei einer oralen Überdosis von Doxycyclin sollten die noch nicht resorbierten Anteile der Substanz durch Gabe von Antazida, Magnesium- oder Calcium-Salzen zu nicht resorbierbaren Chelatkomplexen gebunden werden. Nach sofortigem Absetzen der Therapie sind unter Umständen symptomatische Maßnahmen indiziert. Doxycyclin ist nicht ausreichend 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

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Doxycyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms, wodurch die Elongation der Peptidkette unterbrochen wird. Hieraus resultiert eine vorwiegend bakteriostatische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Doxycyclin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Zumeist beruht die Resistenz auf dem Vorhandensein von Effluxpumpen, die Tetracycline aktiv aus der Zelle transportieren.
- Als weiterer Mechanismus sind ribosomale Schutzproteine beschrieben, die eine Bindung von Doxycyclin an das Ribosom verhindern.
- Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Doxycyclin.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Doxycyclin mit anderen Tetracyclinen. Tetracyclin-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
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<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> °
<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> °
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<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>
<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 %.

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 bis 2 Stunden die Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg 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.

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

DoxyHEXAL[®] tabs 100 mg Tabletten

DoxyHEXAL[®] 200 mg tabs Tabletten



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 bis 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
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Povidon K 25
Hydriertes Rizinusöl
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Doxycyclin kann mit 2- und 3- wertigen Kationen Chelate bilden, die im Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.



6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

DoxyHEXAL tabs

Packungen mit 10, 20, 50 und 100 Tabletten in Aluminium/PVC- oder Aluminium/PP-Blisterstreifen

DoxyHEXAL 200 mg tabs

Packungen mit 10, 20, 50 und 100 Tabletten in Aluminium/PVC- oder Aluminium/PP-Blisterstreifen

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 ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

DoxyHEXAL tabs

7481.00.00

DoxyHEXAL 200 mg tabs

7481.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:

18. November 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

19. Juli 2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig