

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Doxy 100 mg AbZ Tabletten
Doxy 200 mg AbZ Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doxy 100 mg AbZ Tabletten
1 Tablette enthält 104,1 mg Doxycyclin
1 H₂O, entsprechend 100 mg Doxycyclin.

Doxy 200 mg AbZ Tabletten
1 Tablette enthält 208,2 mg Doxycyclin
1 H₂O, entsprechend 200 mg Doxycyclin.

Stoff- oder Indikationsgruppe
Breitspektrum-Antibiotikum
Doxycyclin-Präparat
Doxycyclin (Alpha-6-Desoxy-5-hydroxytetracyclin) gehört zur Gruppe der Tetracycline.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxycyclin ist angezeigt bei Infektionen, die durch gegen Doxycyclin empfindliche Krankheitserreger verursacht sind, 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 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
 - Malabsorptions-Syndrome (tropische Sprue und Morbus Whipple)

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von **Doxy AbZ Tabletten** zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Doxy 100 mg AbZ Tabletten

Jugendliche und Erwachsene über 50 kg und unter 70 kg Körpergewicht nehmen am ersten Tag 2 Tabletten, entsprechend 200 mg Doxycyclin und an den folgenden Tagen je 1 Tablette, entsprechend 100 mg Doxycyclin, ein.

Bei schweren Erkrankungen bzw. bei Patienten mit mehr als 70 kg Körpergewicht werden über die gesamte Therapiedauer 2 Tabletten, entsprechend 200 mg Doxycyclin, täglich verabreicht (hierfür gibt es auch Präparate mit 200 mg Doxycyclin).

Zur Behandlung von Kindern unter 50 kg Körpergewicht (ab 8 Jahren: 4 mg/kg Körpergewicht am ersten und 2 mg/kg Körpergewicht an den folgenden Tagen) ist das Präparat wegen seiner Dosierungsstärke nicht geeignet.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Akute gonorrhoeische Urethritis des Mannes:

täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Tabletten über 7 Tage.

Akute Gonokokken-Epididymitis:

täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Tabletten über 10 Tage.

Akute Gonokokken-Infektion der Frau:

täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Tabletten 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, entsprechend 3 Tabletten (sie können mit einem Mal genommen werden) 15 Tage lang.

Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea:

täglich 100 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette, in der Regel 7–21 Tage.

Anschließend ist die tägliche Einnahme von 50 mg Doxycyclin als Erhaltungstherapie für weitere 2–3 Wochen möglich. In Abhängigkeit vom klinischen Erfolg kann zur Akne-Therapie eine Langzeitbehandlung mit niedrigdosiertem Doxycyclin (50 mg täglich) über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen erfolgen. (Hierzu stehen spezielle Dosisstärken mit 50 mg zur Verfügung.)

Lyme-Borreliose (Stadium I):

täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 2 Tabletten, 2–3 Wochen lang (mindestens jedoch 14 Tage lang).

Doxy 200 mg AbZ Tabletten

Jugendliche und Erwachsene über 50 kg und unter 70 kg Körpergewicht nehmen am ersten Tag 1 Tablette **Doxy 200 mg AbZ Tabletten**, entsprechend 100 mg Doxycyclin, ein. (Hierfür stehen auch Präparate mit 100 mg Doxycyclin zur Verfügung.)

Bei schweren Erkrankungen bzw. bei Patienten mit mehr als 70 kg Körpergewicht werden über die gesamte Therapiedauer 1 Tablette, entsprechend 200 mg Doxycyclin, täglich verabreicht.

Zur Behandlung von Kindern unter 50 kg Körpergewicht (ab 8 Jahren: 4 mg/kg Körpergewicht am ersten und 2 mg/kg Körpergewicht an den folgenden Tagen) ist das Präparat wegen seiner Dosierungsstärke nicht geeignet.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Akute gonorrhoeische Urethritis des Mannes:

täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette über 7 Tage.

Akute Gonokokken-Epididymitis:

täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette über 10 Tage.

Akute Gonokokken-Infektion der Frau:

täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette 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, 15 Tage lang entsprechend 1½ Tabletten.

Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea:

täglich 100 mg Doxycyclin, in der Regel 7–21 Tage.

(Hierfür gibt es Präparate mit 100 mg Doxycyclin.)

Anschließend ist die tägliche Einnahme von 50 mg Doxycyclin als Erhaltungstherapie für weitere 2–3 Wochen möglich. In Abhängigkeit vom klinischen Erfolg kann zur Akne-Therapie eine Langzeitbehandlung mit niedrigdosiertem Doxycyclin (50 mg täglich) über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen erfolgen. (Hierzu stehen spezielle Präparate mit 50 mg zur Verfügung.)

Lyme-Borreliose (Stadium I):

täglich 200 mg Doxycyclin, entsprechend 1 Tablette, 2–3 Wochen lang (mindestens jedoch 14 Tage lang).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Art und Dauer der Anwendung

Doxy AbZ Tabletten sollten entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder gleichzeitig zusammen mit einer anderen Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch oder Milchprodukte) eingenommen werden. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Um Anwendungsfehler zu vermeiden, nehmen Sie die Tabletten stets mit reichlich Flüssigkeit in aufrechter Haltung (im Sitzen oder im Stehen) ein. Etwa 10–15 Minuten nach der Einnahme nachmals reichlich Flüssigkeit nachtrinken!

Doxy AbZ Tabletten

Bei üblichen bakteriellen Infektionserkrankungen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Verlauf der Erkrankung. Normalerweise ist eine Behandlungsdauer von 5–21 Tagen ausreichend.

Falls bei nachgewiesener Empfindlichkeit Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken behandelt werden, muss dies mindestens 10 Tage lang erfolgen, um Spätschäden (z. B. rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis) vorzubeugen.

4.3 Gegenanzeigen

Doxycyclin darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Tetracycline sowie bei schweren Funktionsstörungen der Leber nicht angewandt werden.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Kindern bis zum Alter von 8 Jahren sollte Doxycyclin nur nach strengster Indikationsstellung angewandt werden, da es vor Abschluss der Dentitionsphase durch Ablagerung von Calcium-Orthophosphat-Komplexen zu irreversiblen Zahnverfärbungen und Zahnschmelzdefekten mit erhöhter Kariesanfälligkeit und durch Ablagerung in den Wachstumszonen zu verzögertem Knochenwachstum kommen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Resorption von Doxycyclin aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium (Milch, Milchprodukte und calciumhaltige Fruchtsäfte) und Magnesium in Antazida oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle 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 Sulfonylharnstoffderivaten (oralen Antidiabetika) und Antikoagulantien vom Dicumarol-Typ verstärken. Bei kombinierter Verabreichung sollte eine Kontrolle der Blutzucker- bzw. der Gerinnungsparameter erfolgen und ggf. eine entsprechende Dosisreduktion dieser Arzneimittel vorgenommen werden.

Durch gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin und Ciclosporin A kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination einer potentiell nephrotoxischen Methoxyfluran-Narkose mit einer Doxycyclin-Therapie kann zum Nierenversagen führen.

Kurz vor, während oder nach einer Isotretinoin-Behandlung der Akne ist von einer Behandlung mit Doxycyclin Abstand zu nehmen, da beide Arzneimittel in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) bewirken können.

Die gleichzeitige Einnahme von Doxycyclin und Beta-Laktam-Antibiotika sollte vermieden werden, da sie zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit führen kann.

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

Doxycyclin-Wechselwirkungen

Mittel	Folgewirkung	Ursache
Aluminium, Calcium (auch Milch), Magnesium (z. B. in Antacida), Eisen, Colestyramin, med. Aktivkohle	Abschwächung der Doxycyclin-Wirkung	durch Komplexbildung verringerte Resorption
Rifampicin, Barbiturate, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, chron. Alkoholabusus	Abschwächung der Doxycyclin-Wirkung	beschleunigter Abbau durch Enzyminduktion
Cumarinderivate, Sulfonylharnstoffe	Verstärkung der gerinnungshemmenden bzw. blutzuckersenkenden Wirkung	
Ciclosporin A	toxische Wirkung von Ciclosporin A erhöht	
Methoxyfluran	kann zum Nierenversagen führen	
Isotretinoin	Risiko für Pseudotumor cerebri erhöht	
Penicilline, Cephalosporine (u. andere Beta-Laktame)	Abschwächung des Penicillin-/Cephalosporin-Effektes	
Theophyllin	Vorkommen von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöht	

Mittel	Folgewirkung	Ursache
orale Kontrazeptiva („Pille“)	Sicherheit der Antikontrazeptiva beeinträchtigt	
Zucker und Eiweiß im Harn, Urobilinogen-nachweis; Katecholamine	Störung der qualitativen und quantitativen Bestimmung	

Hinweis:

In seltenen Fällen kann unter der Therapie mit Doxycyclin die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva („Pille“) in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Störung von Laboruntersuchungen:

Der Nachweis von Zucker, Eiweiß, Urobilinogen und von Katecholaminen im Urin kann durch Einnahme von Tetracyclinen gestört werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

Doxycyclin ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 30–40 % der mütterlichen Plasmakonzentration.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr darf Doxycyclin nur nach besonders strenger Indikationsstellung angewendet werden, da bei Feten vom 4. Monat an sowie bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr durch die Einlagerungen von Doxycyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Magen-Darm-Trakt

Häufig ($\geq 1\%$ – $< 10\%$) treten während der Behandlung mit Doxycyclin gastrointestinale Störungen auf in Form von Sodbrennen, Magendruck, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühlen und leichten Diarrhoen. Die Einnahme der Substanz nach oder mit den Mahlzeiten kann diese unerwünschten Wirkungen zu einem gewissen Grad reduzieren; die Resorptionsquote wird dadurch nur unwesentlich beeinträchtigt.

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$) treten Mund- und Rachenschleimhautentzündungen, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und vereinzelte schwarze Haarzunge auf.

Sehr selten ($< 0,01\%$) entwickelt sich unter Doxycyclin-Therapie eine pseudomembranöse Enterokolitis (s. u. „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“).

Nervensystem

Selten ($\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %) wird eine intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) beobachtet, die nach Beendigung der Therapie reversibel ist. Sie äußert sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise eine Sehstörung durch ein Papillenödem.

Haut und Hautanhangsgebilde

Allergische Reaktionen auf Doxycyclin treten gelegentlich ($\geq 0,1$ % – < 1 %) auf. Unter Sonnenbestrahlung kann es durch Lichtsensibilisierung zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen (mit Symptomen wie bei einem starken Sonnenbrand, z. B. Rötung, Schwellung, Blasenbildung, Verfärbung), selten ($\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %) auch mit Beteiligung der Nägel (Nagelablösung und Verfärbung). Sonnenbaden im Freien oder in Solarien sollte daher während der Doxycyclin-Behandlung vermieden werden.

Blut und Blutkörperchen

Selten ($\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %) können folgende hämatologische Veränderungen ausgelöst werden, die reversibel sind: Leukozytopenien, Leukozytosen, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphozytopenien, Lymphadenopathien, atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten.

Leber und Pankreas

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr von Leberschäden oder einer Pankreatitis.

Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden unter Tetracyclin-Gabe.

Niere

Tetracycline können nephrotoxische Schäden verursachen oder eine schon vorher bestehende Nierenfunktionseinschränkung (erkennbar an einem Kreatinin- und Harnstoffanstieg im Serum) verschlimmern. Auch im Zusammenhang mit Doxycyclin-Gabe wurde selten ($\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %) über Nierenschädigungen, z. B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie berichtet.

Überempfindlichkeitserscheinungen

Gelegentlich ($\geq 0,1$ % – < 1 %) treten allergische Reaktionen unter Doxycyclin auf. Dazu gehören generalisiertes Exanthem, Erythem, Urticaria, Hautjucken, Erythema exsudativum multiforme, reversible örtliche Schwellungen der Haut, der Schleimhäute oder der Gelenke (Angioödem), Asthma, anaphylaktischer Schock, fixes Arzneimittel-exanthem an Genitalien und anderen Körperregionen und eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen.

Selten ($\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %) treten schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen auf. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Herzjagen, Luftnot (Atemnot), Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock und Herzstillstand. Beim Auftreten dieser Erscheinungen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich (s. u. „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“).

Selten ($\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %) ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxycyclin-Therapie über schwere Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z. B. exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom) berichtet worden.

Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.

Sonstige Nebenwirkungen

Unter einer Therapie mit Doxycyclin kann es durch Selektion zu einer Candida-Besiedelung der Haut oder Schleimhäute (insbesondere des Genitaltraktes und der Mund- und Darmschleimhäute) kommen mit Symptomen wie Mund- und Rachen-schleimhautentzündungen (Glossitis, Stomatitis), akuten Entzündungen der äußeren Geschlechtsorgane und der Scheide bei der Frau (Vulvovaginitis) sowie Juckreiz in der Analgegend (Pruritus ani).

Bei Verabreichung von Doxycyclin an Kinder unter 8 Jahren ist gelegentlich ($\geq 0,1$ % – < 1 %) eine irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung sowie eine reversible Knochenwachstumsverzögerung beobachtet worden.

Gelegentlich ($\geq 0,1$ % – < 1 %) sind auch Blutgerinnungsstörung und Hämaturie beobachtet worden.

Selten ($\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %) ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxycyclin-Gabe über Parästhesien, Tachykardien, Myalgien, Arthralgien, Unruhe und Angstzustände berichtet worden.

Krampfanfälle nach Gabe von Doxycyclin sind sehr selten ($< 0,01$ %) möglich. (Nach oraler Einnahme von Doxycyclin wurde ein Fall eines epileptischen Anfalls berichtet. Nach intravenöser Gabe ist diese Nebenwirkung in mehreren Fällen beschrieben worden.)

Selten ($\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %) wurden Störung bzw. der Verlust der Geruchs- und Geschmacksempfindung beschrieben, welche nur in einigen Fällen und auch nur teilweise reversibel waren.

Besonderer Hinweis:

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

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen:

Pseudomembranöse Kolitis:

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit **Doxy AbZ Tabletten** in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Darmbewegung (Peristaltik) hemmen, sind kontraindiziert.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie):

Hier muss die Behandlung mit **Doxy AbZ Tabletten** sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

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 dialysabel, so dass eine Hämö- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Doxycyclin gehört in die Gruppe der Tetracycline.

Doxycyclin wirkt in den erreichbaren Plasma- und Gewebekonzentrationen vorwiegend bakteriostatisch. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese, wobei sowohl extra- als auch intrazellulär gelagerte Erreger erfasst werden.

Die geringe Toxizität beruht vermutlich auf einer wesentlich höheren Affinität vom Doxycyclin zu bakteriellen Ribosomen — im Vergleich zu Ribosomen aus Säugetiergeweben.

Das Wirkspektrum von Doxycyclin unterscheidet sich nicht von dem der übrigen Tetracycline. Es umfasst zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterien unter Einschluss von Anaerobiern und Sporenbildnern. Teilweise liegen hohe Resistenzquoten gegen Doxycyclin vor (s. u.).

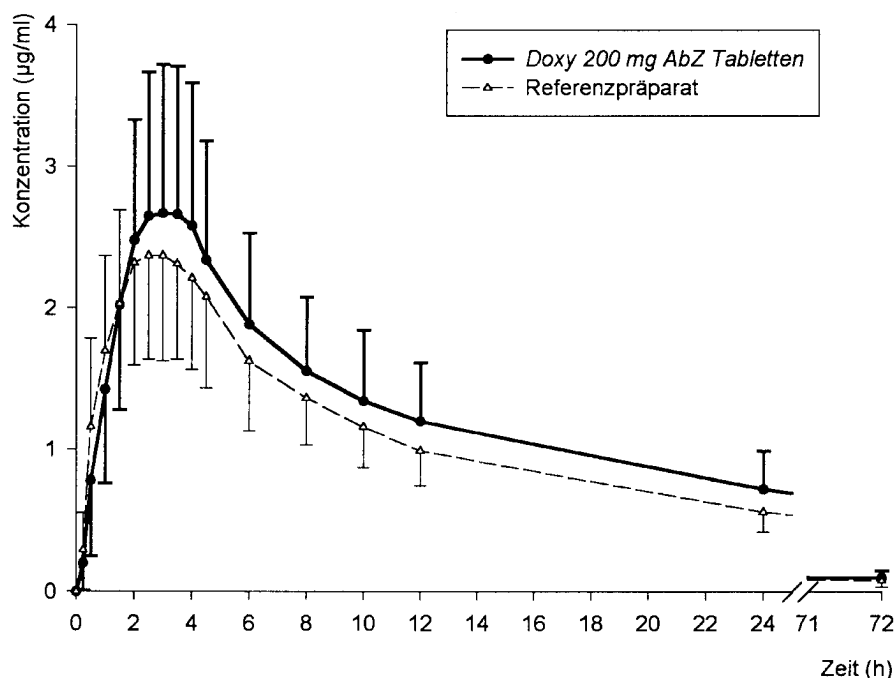
Klinisch relevant ist insbesondere die Wirkung von Tetracyclinen gegen Mykoplasmen und intrazelluläre Erreger (Chlamydien, Rickettsien). Tetracycline haben nur eine geringe Wirkung auf Mykobakterien.

Wirkungsspektrum von Doxycyclin im Hinblick auf die im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ genannten Indikationen: Da die Prävalenz erworbener Resistenzen bei bestimmten Erregern sowohl geographisch als auch im Laufe der Zeit durchaus Schwankungen unterworfen sein kann, sollte die jeweils aktuelle örtliche Resistenzlage insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen stets überprüft werden. Die hier gemachten Angaben sind lediglich als Anhaltspunkt für den Grad der Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der bestimmte Erreger gegenüber Doxycyclin empfindlich oder resistent sind.

Grampositive Erreger:

Empfindlich sind in der Regel Clostridien (außer *C. difficile*), Propionibacterium acnes, Staphylokokken, Streptokokken unterschiedlicher serologischer Gruppen (einschließlich *Str. pneumoniae*), Listeria monocytogenes, Tropheryma whippelii.

Doxy AbZ Tabletten



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Doxycyclin nach Einmalgabe von 1 Tabletten *Doxy 200 mg AbZ Tabletten* bzw. Referenzpräparat.

Gramnegative Erreger:

Empfindlich sind außerdem Bartonellen, *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia pseudomallei*, Brucellen, einige *Bacteroides* spp., *Calymmatobacterium granulomatis*, *Campylobacter* spp., Fusobakterien, *Neisseria gonorrhoeae*, Enterobacteriaceae (wie z. B. *E. coli*, *Citrobacter* spp., Klebsiellen, *Morganella morganii*, Salmonellen, Shigellen, *Yersinien*), *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Treponema pallidum*, *Vibrio cholerae*.

Sonstige Erreger:

Weiterhin empfindlich sind Chlamydien, Mykoplasmen, *Ureaplasma urealyticum*, Rickettsien.

Resistenz:

Eine z. T. erhebliche Zunahme der sekundären Resistenz gegen Doxycyclin findet sich bei A-Streptokokken, B-Streptokokken, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter* spp., *E. coli*, Enterokokken, Gonokokken, *H. influenzae*, *Morganella morganii*, Pneumokokken, Staphylokokken und Shigellen.

Enterobacter aerogenes, *Providencia* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia* spp. sind als primär resistent anzusehen.

Innerhalb der Gruppe der Tetracycline besteht weitgehende Kreuzresistenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

5.2.1 Allgemeine Pharmakokinetik

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 wurden Spitzenkonzentrationen in einem Bereich von 3–5,3 mg/l ermittelt. Unter therapeutischen Bedingungen wird normalerweise am 1. Behandlungstag eine Dosis von 200 mg verabreicht und an den

folgenden Tagen (in 24-stündigem Abstand) Einzeldosen in Höhe von jeweils 100 mg. Dadurch werden Steady-state-Konzentrationen schnell erreicht. Beim 200-mg-/100-mg-Schema sind diese etwa so hoch wie nach Verabreichung einer 200-mg-Einzeldosis.

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

Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim gesunden Menschen ca. 16 ± 6 Stunden; sie kann bei eingeschränkter Nierenfunktion gering, bei Lebererkrankungen stärker verlängert sein. Die Proteinbindung von Doxycyclin beträgt 80–90 %.

Die 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.

Doxycyclin wird im menschlichen Organismus nur zu einem geringen Anteil (< 10 % einer Dosis) metabolisiert. 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 auch über die Nieren. Innerhalb von 24 Stunden werden im Urin ca. 41 % (Bereich: 22–60 %) einer Doxycyclin-Dosis wieder gefunden. Auf Grund dieser pharmakokinetischen Besonderheiten ist die Halbwertszeit des Doxycyclins bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam verlängert.

5.2.2 Bioverfügbarkeit

Für *Doxy 100 mg AbZ Tabletten* wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersu-

chung durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von *Doxy 200 mg AbZ 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 Tabletten *Doxy 200 mg AbZ Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Doxy 200 mg AbZ Tabletten</i> (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 × 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 200 mg AbZ 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (s. Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierespizies (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.

c) 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.

d) 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.

e) Phototoxizität

(s. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Talkum, Magnesiumstearat, 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

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Tabletten

N 1

 Packung mit 20 Tabletten

N 2

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

AbZ-Pharma GmbH
 Dr.-Georg-Spohn-Str. 7
 89143 Blaubeuren
 www.abz-pharma.de
 Tel: (0 73 44) 92 14 96
 Fax: (0 73 44) 92 14 97

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Doxy 100 mg AbZ Tabletten
 35781.00.00

Doxy 200 mg AbZ Tabletten
 35781.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18. November 2002

10. STAND DER INFORMATION

März 2003

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
 88322 Aulendorf