

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten  
 Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten  
 Wirkstoff: Doxycyclin

**2. Verschreibungsstatus/  
 Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung der Arzneimittel**
**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Breitspektrum-Antibiotikum  
 Doxycyclinpräparat  
 Doxycyclin (Alpha-6-Desoxy-5-hydroxytetracyclin) gehört zur Gruppe der Tetracycline.

**3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil**
**Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten**

1 Tablette enthält:  
 Doxycyclin · 1 H<sub>2</sub>O 104,1 mg  
 (entspr. 100 mg Doxycyclin).

**Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten**

1 Tablette enthält:  
 Doxycyclin · 1 H<sub>2</sub>O 208,2 mg  
 (entspr. 200 mg Doxycyclin).

**3.3 Sonstige Bestandteile**

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

**4. Anwendungsgebiete**

Doxycyclin Heumann 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;
- ambulanter Therapie von Gallenwegsinfektionen;
- Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea;
- Chlamydien-Konjunktivitis und Trachom;
- Borreliose (Erythema chronicum migrans oder Lyme-Disease);
- seltenen Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose,

se, Melioidose, Pest, Granuloma inguinale;

- anderen Erkrankungen:
  - Malabsorptions-Syndrome (tropische Sprue und Morbus Whipple).

**Hinweis:**

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

**5. Gegenanzeigen**

Doxycyclin Heumann darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Tetracycline oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei schweren Funktionsstörungen der Leber nicht eingenommen werden.

An Kinder unter 8 Jahren sollte Doxycyclin nicht verabreicht werden, da es vor Abschluss der Dentitionsphase durch Ablagerung von Calcium-Orthophosphat-Komplexen zu bleibenden Zahnverfärbungen und Zahnschmelzdefekten kommen kann.

**Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr darf Doxycyclin nur nach besonders strenger Indikation angewendet werden, da bei Feten vom 4. Monat an sowie bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr durch die Einlagerung von Doxycyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können (siehe auch Abschnitt 13.2 „Toxikologische Eigenschaften“ und 14. „Sonstige Hinweise“).

**6. Nebenwirkungen**
**Magen-Darm-Trakt**

Während der Behandlung mit Doxycyclin können gastrointestinale Störungen auftreten in Form von Sodbrennen, Magendruck, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühlen und leichten Diarrhöen. 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.

Weiter können selten auftreten: Mund- und Rachenschleimhautentzündungen, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und vereinzelt schwarze Haarzunge.

In Einzelfällen entwickelt sich unter Doxycyclin-Therapie eine pseudomembranöse Enterokolitis (siehe auch Abschnitt 12. „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“).

**Nervensystem**

Sehr selten 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**

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), sehr selten 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**

In sehr seltenen Fällen 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 Überdosierung besteht die Gefahr von Leberschäden oder einer Pankreatitis. Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden unter Tetracyclingabe.

**Nieren**

Tetracycline können nephrotoxische Schäden verursachen oder eine schon vorher bestehende Nierenfunktionseinschränkung (erkennbar an einem Kreatinin- und Harnstoffanstieg im Serum) verschlimmern. Auch in Zusammenhang mit Doxycyclin-Gabe wurde in Einzelfällen über Nierenschädigungen, z. B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie, berichtet.

**Überempfindlichkeitserscheinungen**

Allergische Reaktionen unter Doxycyclin sind selten beobachtet worden. 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 Arzneimittelexanthem an Genitalien und anderen Körperregionen und eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen.

Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen sind möglich. Sie können sich äußern als: Gesichtssödem, 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 (siehe auch Abschnitt 12. „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“).

In seltenen Fällen 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 (insbeson-

**Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten**  
**Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten**

dere des Genitaltraktes und der Mund- und Darmschleimhäute) kommen 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).

Bei Verabreichung von Doxycyclin an Kinder unter 8 Jahren ist in seltenen Fällen eine irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung sowie eine reversible Knochenwachstumsverzögerung beobachtet worden.

In seltenen Fällen sind auch Blutgerinnungsstörung und Hämaturie beobachtet worden. In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxycyclin-Gabe über Parästhesien, Tachykardien, Myalgien, Arthralgien, Unruhe und Angstzustände berichtet worden.

Nach oraler Einnahme von Doxycyclin wurde in einem Einzelfall über einen epileptischen Anfall berichtet — nach intravenöser Gabe ist diese Nebenwirkung in mehreren Fällen beschrieben worden.

Vereinzelt wurden eine 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.

**Reaktionsvermögen (Verkehrswarnhinweis):**

Vereinzelt 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.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

**Die Wirkung von Doxycyclin wird durch folgende Arzneimittel beeinflusst:**

Die Resorption von Doxycyclin aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3wertige Kationen wie Aluminium, Calcium (Milch, Milchprodukte und Calcium-haltige Fruchtsäfte) und Magnesium in Antacida 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 auf Grund 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 Sulfonyl-

harnstoffderivaten (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 zu 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 Betalaktam-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.

**Hinweis:**

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

**Störung von Laboruntersuchungen:**

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

**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 Sulfonharnstoffe	Verstärkung der gerinnungshemmenden bzw. blutzuckersenkenden Wirkung	
Ciclosporin A	Toxische Wirkung von Ciclosporin A erhöht	
Methoxyfluran	kann zu Nierenversagen führen	
Isotretinoin	Risiko für Pseudotumor cerebri erhöht	
Penicilline, Cephalosporine (u. a. Betalaktame)	Abschwächung des Penicillin-/Cephalosporin-Effektes	
Theophyllin	Vorkommen von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöht	
orale Kontrazeptiva („Pille“)	Sicherheit der Antikontrazeptiva beeinträchtigt	
Zucker und Eiweiß im Harn Urobilinogennachweis Katecholamine	Störung der qualitativen und quantitativen Bestimmung	

**8. Warnhinweise**

Keine.

**9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

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

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten und Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten sind teilbar.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

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

Bei schweren Erkrankungen bzw. bei Patienten mit mehr als 70 kg Körpergewicht werden über die gesamte Therapiedauer 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) sind die Präparate wegen ihrer Dosierungsstärke nicht geeignet.

**Spezielle Dosierungsempfehlungen**

tägliche Menge an Doxycyclin bei	Anzahl der Tabletten von Doxycyclin 100 Heumann/Tag	Anzahl der Tabletten von Doxycyclin 200 Heumann/Tag	Dauer der Einnahme
akuter gonorrhöischer Urethritis des Mannes: 200 mg	2	1	7 Tage
akuter Gonokokken-Epididymitis:*) 200 mg	2	1	10 Tage
akuter Gonokokkeninfektion der Frau:*) 200 mg	2	1	mindestens 7 Tage
Syphilis (primäre und sekundäre Form bei Penicillinallergie): 300 mg (1mal-Einnahme)	3	1½	15 Tage
Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea:**) 100 mg	1	½	7–21 Tage
Lyme-Borreliose (Stadium I): 200 mg	2	1	2–3 Wochen, mind. 14 Tage

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

\*\*): Anschließend ist die tägliche Einnahme von 50 mg Doxycyclin (hierzu stehen spezielle Stärken zur Verfügung) als Erhaltungstherapie für weitere 2 bis 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.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

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

**11. Art und Dauer der Anwendung**

Doxycyclin Heumann sollte entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder gleichzeitig zusammen mit einer anderen Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser; **keine** Milch oder Milchprodukte) eingenommen werden. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

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 beta-hämolisierenden Streptokokken behandelt werden, muss dies mindestens 10 Tage lang erfolgen, um Spätschäden (z. B. rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis) vorzubeugen.

Zur Behandlungsdauer bei den speziellen Dosierungsempfehlungen (unter Abschnitt 10. „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“) siehe dort.

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

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 Antacida, 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 Hämo- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

Pseudomembranöse Kolitis:

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Doxycyclin Heumann 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. Anaphylaxis):

Hier muss die Behandlung mit Doxycyclin Heumann sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**

**13.1 Pharmakologische 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 des Doxycyclins unterscheidet sich nicht von dem der übrigen Tetracycline. Es umfasst zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterien unter Einschluss von Anaerobiern und Sporenbildnern. Teilweise ist jedoch mit ausgeprägten Resistenzquoten gegen Doxycyclin zu rechnen.

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 in 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* und *Tropheryma whippellii*.

**Gramnegative Erreger:**

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

**Sonstige Erreger:**

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

**Resistenz:**

Eine z. T. erhebliche 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.

**13.2 Toxikologische Eigenschaften**

**a) Akute Toxizität**

Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 12. „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“).

**b) 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.

**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 Einlagerung von Doxycyclin zu Zahnverfärbungen, Schmelzdefekten und einer Verzögerung des Knochenwachstums kommen.

**e) Phototoxizität**

(siehe Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“).

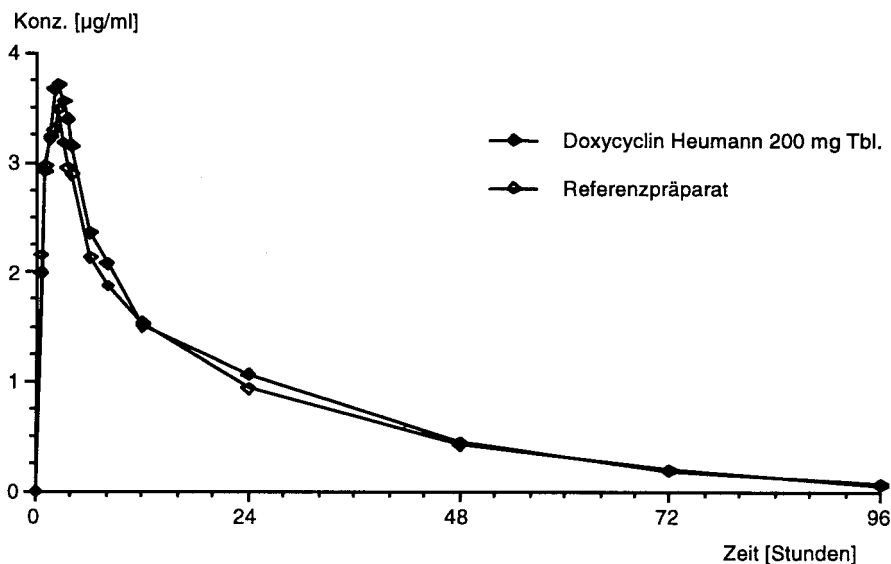
**13.3 Pharmakokinetik**

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 24stündigem 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

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten und einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



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 (30–55 %) auch über die Nieren.

Innerhalb von 24 Stunden werden im Urin ca. 41 % (Bereich: 22–60 %) einer Doxycyclin-Dosis wiedergefunden. Auf Grund der pharmakokinetischen Besonderheiten ist die Halbwertszeit des Doxycyclins bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam verlängert.

**13.4 Bioverfügbarkeit**

Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten und Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten sind dosisproportionale Formulierungen.

Eine im Jahr 1994 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 männlichen nüchternen Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (Angabe der Werte als Mittelwerte mit Standardabweichung):

	Doxycyclin Heumann 200 Filmtabletten	Referenzpräparat
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC <sub>0-∞</sub> ): µg · h/ml	77,167 ± 28,521	71,952 ± 18,760

Maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ): µg/ml	4,211 ± 1,460	4,024 ± 0,930
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ): h	1,917 ± 0,830	1,875 ± 0,863

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite.

Siehe Abbildung

Statistische Bewertung (90 %-Konfidenzintervall)

	90 %-Konfidenzintervalle	CV <sub>ANOVA</sub>
AUC <sub>0-∞</sub>	94,4–115,1 %	20,3 %
C <sub>max</sub>	91,5–113,3 %	21,7 %

**14. Sonstige Hinweise**

**Schwangerschaft und Stillzeit:**

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 dürfen Tetracycline nur bei vitaler Indikation angewendet werden, da bei Feten vom 4. Lebensmonat an, bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr durch die Einlagerung von Tetracyclinen Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können.

**Reaktionsvermögen**

(siehe: „Hinweis für Verkehrsteilnehmer“ unter Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“).

**15. Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für beide Formulierungen 5 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr eingenommen werden!

**16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

Keine.

**16.a Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln**

Die Heumann Pharma GmbH hat sich dem Rücknahme- und Verwertungssystem Vfw-REMEDICA angeschlossen. Dieses Arzneimittel soll daher nicht dem Restmüll beigefügt, sondern zusammen mit seiner Verpackung bei an Vfw-REMEDICA teilnehmenden Apotheken abgegeben werden.

**17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**

Originalpackungen mit 10 [N1] und 20 [N2] Tabletten  
 Anstaltspackungen (gebündelt) mit 200 (10 × 20) Tabletten

**18. Stand der Information**

Februar 2002

**19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**

**HEUMANN PHARMA GMBH · NÜRNBERG**

Südwestpark 50  
 90449 Nürnberg  
 Telefon/Telefax: 0700 4386 2667

ein **PHARMACIA** Unternehmen

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
 88322 Aulendorf