

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vibravenös® 100 mg/5 ml Ampullen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 5 ml enthält 100 mg Doxycyclin als Doxycyclinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2- Aminoethanol (ca. 7,52 mg/ml zur pH Einstellung)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- bzw. Infusionslösung

Klare, gelbe bis bräunliche Injektions- bzw. Infusionslösung mit einem pH-Wert von 5 bis 6 und einer Osmolalität von ca. 790 mOsm/kg.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen bei Kindern ab 8 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen, die durch Doxycyclinempfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1):

#### Lunge:

Lobär- und Bronchopneumonien verursacht durch Klebsiellen, Mykoplasmen, Haemophilus influenzae, Actinomyceten und Chlamydia psittaci (Ornithose, Psittakose).

#### Infektionen der Atemwege:

Akute unkomplizierte Bronchitis bei Verdacht auf Beteiligung von bakteriellen Erregern, Sinusitis hervorgerufen durch Haemophilus influenzae, Infektion verursacht durch Leptotrichia buccalis (Angina Plaut-Vincent) vorzugsweise bei Patienten mit  $\beta$ -Lactam-Allergie.

#### Magen-Darm-Trakt:

Infektionen verursacht durch Campylobacter fetus, Vibrio cholerae (Cholera) und Entamoeba histolytica (in Kombination mit Amöbiziden).

#### Gallenblase und Gallengänge:

Infektionen mit Bacteroides, Clostridium perfringens u.a.

#### Urogenitaltrakt:

Urethritis durch Chlamydien oder Ureaplasma urealyticum, akute Prostatitis, unkomplizierte Gonorrhoe (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydieninfektion), Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane, Harnwegsinfektionen (nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger).

Bei Lues I und II als Mittel zweiter Wahl (wenn eine Allergie gegen bakterizide Antibiotika, z.B. Penicillin, gegeben ist).

Haut und Weichteile:

Impetigo, Furunkulose, Phlegmone, Abszess, Wundinfektion und Paronychium durch Klebsiellen und Actinomyceten.

Augen:

Infektionen mit Haemophilus influenzae und Chlamydien (Trachom, Einschlusskonjunktivitis).

Lyme-Borreliose Stadium I.Milzbrand:

Zur Prävention und alternativen Therapie von Milzbrand, einschließlich Milzbrand durch Inhalation nach Exposition mit aerosolisiertem Bacillus anthracis, wenn sich der Epidemiestamm als empfindlich gegen Doxycyclin erwiesen hat.

Weitere Infektionen:

- Listeriosen und Frambösie (Treponema pertenuae) bei Patienten mit Penicillinallergie
- Tularämie
- Tetanus
- Pest (Y. pestis)
- Rickettsiosen (Fleckfieber, Q-Fieber etc.)
- Leptospirosen (Morbus Weil u.a.)
- Rückfallfieber (Borrelia recurrentis et duttoni)
- Infektionen durch Bartonella bacilliformis (Oroyafieber, Verruga peruana)
- Infektionen durch Acinetobacter (chem. Mima-Herellea-Gruppe)

Malaria tropica durch chloroquinresistentes Plasmodium falciparum (alternative Therapie in Kombination mit Chinin oder Chinidin)

Brucellosen (Maltafieber, Morbus Bang) können mit Vibramenös in Kombination mit Streptomycin behandelt werden.

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

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**Erwachsene über 70 kg KGW

200 mg (2 Ampullen) täglich.

Die Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung von akuten Infektionen bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren soll in Fällen, in denen andere Arzneimittel nicht verfügbar oder wahrscheinlich nicht wirksam bzw. kontraindiziert sind, sorgfältig begründet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene unter 70 kg KGW sowie Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren und über 45 kg KGW

1. Tag: 200 mg (2 Ampullen) als Einzeldosis, dann 100 mg (1 Ampulle) täglich. Bei schweren Infektionen 200 mg einmal täglich während der ganzen Behandlungszeit.

Kinder ab 8 Jahren und unter 45 kg KGW

1. Tag: 4,4 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis oder aufgeteilt auf zwei Gaben, dann 2,2 mg/kg Körpergewicht täglich als Einzeldosis oder aufgeteilt auf zwei Gaben. Bei schweren Infektionen: 4,4 mg/kg Körpergewicht während der ganzen Behandlungszeit.

### Kinder unter 8 Jahren

Da durch Einlagerungen von Doxycyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung der Skelettentwicklung auftreten können, ist Doxycyclin bei Kindern unter 8 Jahren kontraindiziert. Davon ausgenommen ist die Behandlung von schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt, vor allem wenn keine anderen Therapien zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

### Dauer der Anwendung

Die Therapie muss nach Abklingen der Symptome und des Fiebers noch mindestens 24 bis 48 Stunden fortgesetzt werden. Bei Streptokokken-Infektionen muss die Behandlung mindestens 10 Tage dauern. Auf orale Therapie mit Vibramycin ist so bald wie möglich umzustellen.

### Spezielle Therapieempfehlungen

- Akute Adnexitis und Endometritis:  
Täglich 200 mg Vibravenös und Cefoxitin i.v. (Dosierung entsprechend Fachinformation bzw. Guidelines), wenigstens 4 Tage lang und bis wenigstens 48 Stunden nach Abklingen der Symptome fortführen, dann 200 mg Vibramycin täglich p.o., bis die Gesamtdauer der Therapie 10 - 14 Tage beträgt.
- Lues I und II:  
300 mg täglich mindestens 14 Tage lang.
- Prophylaxe und alternative Therapie von Milzbrand durch Inhalation:  
Erwachsene: 100 mg zweimal täglich. Die Gesamtdauer der Therapie beträgt 60 Tage.  
Kinder unter 45 kg KGW: 2,2 mg/kg KGW zweimal täglich durch 60 Tage.  
Kinder und Jugendliche ab 45 kg KGW erhalten die Erwachsenenendosis.
- Rickettsiosen (Fleckfieber, Q-Fieber etc.): Doxycyclin ist Mittel der Wahl für Erwachsene und Kinder jeden Alters:  
Erwachsene: 100 mg zweimal täglich (alle 12 Stunden).  
Kinder unter 45 kg KGW: 2,2 mg/kg KGW zweimal täglich  
Kinder ab 45 kg KGW erhalten die Erwachsenenendosis (siehe Abschnitt 4.4)  
Die Patienten sind mindestens 3 Tage nach Abklingen des Fiebers weiterzubehandeln, bis eine Besserung klinisch nachweisbar ist. Die Behandlung hat mindestens 5-7 Tage zu dauern.
- Malaria tropica durch chloroquinresistentes Plasmodium falciparum: 200 mg täglich über mindestens 7 Tage
- Lyme-Borreliose Stadium I: 200 mg täglich für 14 bis 60 Tage abhängig vom klinischen Bild und von den Symptomen.

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Vibravenös 100 mg/5 ml Ampullen Polyvidon enthalten und die Ausscheidung von Polyvidon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein kann, darf Vibravenös bei solchen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Anwendung bei Dialysepatienten

Hämodialyse und Peritonealdialyse verändern die Serum-Halbwertszeit von Doxycyclin nicht.

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei schwerer Leberschädigung ist Vibravenös kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

### Anwendung bei älteren Patienten

Über pharmakokinetische Parameter bei älteren Patienten liegen keine Angaben vor.

### **Art der Anwendung**

Vibravenös ist **nur zur intravenösen Anwendung** bestimmt. Es ist mischbar mit physiologischer Kochsalzlösung, 5-, 10- und 20%iger Dextroselösung sowie anderen Infusionslösungen, jedoch nicht mit Ringer-Laktatlösung (siehe Abschnitt 6.2). Mischungen können, vor direkter Sonnenbestrahlung geschützt, bis zu 24 Stunden aufgehoben werden.

#### Intravenöse Infusion

Der Infusionslösung, die Vibravenös enthält, dürfen keine weiteren Arzneimittel zugesetzt werden. Die Infusionsdauer richtet sich nach der Dosierung, soll aber üblicherweise ein bis 4 Stunden betragen. Die empfohlene Mindestinfusionsdauer für 100 mg (0,5 mg/ml Lösung) beträgt 1 Stunde.

#### Intravenöse Injektion

Die Injektionsdauer für 100 mg (= 1 Ampulle) soll nicht kürzer als 2 Minuten, bei älteren, geschwächten und schwerkranken sowie digitalisierten Patienten nicht kürzer als 3 Minuten sein.

**Vibravenös eignet sich nicht zur intramuskulären oder subkutanen Injektion, eine paravenöse Verabreichung ist zu vermeiden.**

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (insbesondere Polyvidon) sowie gegen andere Tetracycline.
- Schwere Leberfunktionsstörung.
- Myasthenia gravis (wegen des Gehaltes an Magnesiumchlorid).
- Vibravenös ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung. Die Formulierung enthält Polyvinylpyrrolidone (PVP) und die Ausscheidung des Lösungsvermittlers PVP kann in diesen Patienten in gewissem Ausmaß reduziert sein (siehe Abschnitt 4.4).
- Frauen während der Schwangerschaft, Neugeborene, Kleinkinder und Kinder unter 8 Jahren, außer bei schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt, vor allem wenn keine anderen Therapien zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Es gibt einige Berichte über die Plazentagängigkeit von PVP. Der Metabolismus von PVP im Fötus und Neugeborenen wurde nicht ausreichend untersucht, daher sollte rekonstituiertes Doxycyclin nicht bei Neugeborenen oder Frauen angewendet werden, von denen bekannt ist, dass sie schwanger sind (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4).
- Gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Kinder und Jugendliche

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.

Die Anwendung von Arzneimitteln der Tetracyclin-Klasse während der Dentition (letzte Hälfte der Schwangerschaft und Kindesalter bis 8 Jahre) kann zu bleibenden Zahnverfärbungen (gelblich-graubraun) führen. Diese Nebenwirkung wurde bei Langzeitanwendung häufiger beobachtet als bei wiederholter Kurzzeitbehandlung. Hypoplasie des Zahnschmelzes wurde ebenfalls beschrieben. Verwenden Sie Doxycyclin bei Kindern unter einem Alter von 8 Jahren nur dann, 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 einer bleibenden Zahnverfärbung bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren selten ist, sollte die Anwendung von Doxycyclin in Fällen, in denen andere Arzneimittel nicht verfügbar oder wahrscheinlich nicht wirksam bzw. kontraindiziert sind, sorgfältig begründet werden.

#### Anwendung bei Niereninsuffizienz

Patienten mit verminderter Nierenfunktion müssen mit oralem Doxycyclin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Allgemein

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

Es sollte besonders auf die Injektionsgeschwindigkeit geachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht bei Herzrhythmusstörungen und bei digitalisierten Patienten (langsame Injektion).

In einigen seltenen Fällen wurden nach intravenöser Verabreichung akute anaphylaxieartige Reaktionen mit Kollaps, Brustschmerzen und Hypotonie beschrieben. In solchen Fällen ist Doxycyclin abzusetzen und eine Behandlung mit Katecholaminen, Antihistaminika oder Kortikosteroiden sowie bei Bedarf Sauerstoff einzuleiten.

Es ist zu beachten, dass innerhalb der Tetracyclin-Gruppe eine Parallelallergie besteht.

Die benigne intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) wurde mit der Anwendung von Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin in Verbindung gebracht. Die benignen intrakraniellen Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) sind in der Regel vorübergehend, jedoch wurden Fälle von dauerhaftem Sehverlust sekundär nach benigner intrakranieller Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) 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.

*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 Colitis 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. Hypertoxin-produzierende 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 Arzneimittel sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Vancomycin oral) einzuleiten. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

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.

Da Tetracycline eine Photosensibilisierung hervorrufen können, sind die Patienten bei Beginn der Behandlung auf diese Nebenwirkung aufmerksam zu machen. UV-Exposition sollte vermieden werden. Bei den ersten Anzeichen einer Reizerscheinung ist die Therapie abzubrechen.

In seltenen Fällen wurden mit oraler oder parenteraler Gabe von Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin abnormale Leberfunktionswerte beschrieben.

Anders als bei antianabolisch wirkenden Tetracyclinen zeigten Patienten mit gestörter Nierenfunktion kein Ansteigen der BUN-Werte unter Vibravenös, jedoch ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine verzögerte Ausscheidung von Polyvidon zu beachten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Länger dauernde Antibiotika-Anwendung kann gelegentlich ein Überwuchern resistenter Keime einschließlich Pilze nach sich ziehen. Bei Resistenzentwicklung oder Keimselektion ist das Antibiotikum zu wechseln.

Bei Langzeittherapie in hohen Dosen (über 300 mg/Tag) werden Leber-, Nieren- und Blutbildkontrollen empfohlen.

Besteht bei Behandlung einer venerischen Erkrankung gleichzeitig Lues-Verdacht, sind geeignete diagnostische Maßnahmen (inkl. Dunkelfelduntersuchungen) zu ergreifen. Monatliche serologische Tests sollten über mindestens 4 Monate durchgeführt werden.

Bei chronischem Alkoholismus oder Einnahme von enzyminduzierenden Arzneimitteln (Barbituraten, Carbamazepin u.a.) empfiehlt sich eine kritische Überwachung der Doxycyclin-Therapie (mögliche Verkürzung der Serumhalbwertszeit) (siehe Abschnitt 4.5).

Wegen möglicher Unwirksamkeit oraler Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.5) empfiehlt es sich, während der Behandlung mit Vibravenös eine andere wirksame und sichere nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden.

Bei Behandlung von digitalisierten Patienten mit Tetracyclinen soll auf Überdosierungssymptome geachtet und die Dosis nach Bedarf angepasst werden. Bei Patienten, die unter Tetracyclinen geringere Digoxin-Dosen benötigen, soll auch nach dem Absetzen des Tetracyclins die Digoxin-Plasmakonzentration überwacht und die Digoxin-Dosis nach Bedarf erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

**Beeinflussung diagnostischer Methoden:**

Unter Einfluss von Vibravenös können die Ergebnisse von Harnweiß-, Harnzucker- und Urobilinogen-Tests verfälscht werden.

Aufgrund einer Beeinflussung von fluorometrischen Bestimmungen können solche Tests falsch positive Erhöhungen der Harnkatecholamine anzeigen.

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.

Tetracycline können zu einer Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes führen (siehe Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol, weniger als 100 mg pro Dosis.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

**Metabolismus:** Längerfristige Verabreichung von Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Barbituraten, Phenobarbital, Primidon oder Rifampicin kann den Doxycyclin-Abbau in der Leber

beschleunigen und die Plasmakonzentrationen verringern, ebenso chronischer Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.4).

Gerinnung: Es liegen Berichte über eine Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten vor, die gleichzeitig Warfarin und Doxycyclin verabreicht erhielten. Tetracycline vermindern die Prothrombin-Aktivität und verstärken so die Antikoagulanzenwirkung. Bei gleichzeitiger Gabe sollte eine Reduktion der Antikoagulanzendosis erwogen werden.

Doxycyclin kann die hypoglykämische Wirkung von oralen Antidiabetika verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclinen und oralen Kontrazeptiva kann die empfängnisverhütende Wirkung beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Da bakteriostatische Antibiotika die bakterizide Wirkung von Penicillinen, Cephalosporinen und anderen  $\beta$ -Laktamantibiotika hemmen können, ist eine gleichzeitige Verabreichung nicht sinnvoll.

Da Vibravenös Magnesium enthält, kann es die Wirkung von Tubocurarin, Succinylcholin und anderen Muskelrelaxanzien verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat kann dessen Toxizität verstärkt werden.

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

Kurz vor, während oder nach einer Behandlung der Akne mit Isotretinoin und anderen Retinoiden darf Doxycyclin nicht verabreicht werden, da beide Wirkstoffe in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) verursachen 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxycyclin und Theophyllin ist das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöht. Dosisanpassungen können erforderlich sein.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Da es beim Feten und Säugling zu einer Verfärbung der Zähne und zu einer reversiblen Verzögerung der Skelettentwicklung kommen kann, darf Vibramycin während der Schwangerschaft nur nach strengster Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden und auch nur, wenn andere Antibiotika nicht gegeben werden können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Während der Schwangerschaft besteht erhöhte Gefahr von Leberschäden.

### Stillzeit

Da Tetracycline einschließlich Doxycyclin in der Muttermilch stillender Frauen nachgewiesen werden konnten, darf Doxycyclin bei stillenden Müttern nicht verwendet werden. Gegebenenfalls empfiehlt sich Abpumpen und Verwerfen der Milch während der Therapiedauer.

#### 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

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

System- organklasse	Häufig $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Gelegentlich h $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Selten $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$	Sehr selten $< 1/10\ 000$	Nicht bekannt (Häufig- keit auf Grundlag e der verfüg- baren Daten nicht ab- schätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Blut- gerinnungs- störungen	Hämolytische Anämie Neutropenie Thrombozytopenie Eosinophilie Leukozytose Atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten Lymphozytopenie Lymphadenopathie		



<b>System- organklasse</b>	<b>Häufig ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Gelegentlich h ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Selten ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Sehr selten &lt; 1/10 000</b>	<b>Nicht bekannt (Häufig- keit auf Grundlag e der verfüg- baren Daten nicht ab- schätzbar)</b>
Erkrankungen des Immun- systems	Über- empfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Schock mit Kollaps, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Angiödem, Exazerbation eines systemischen Lupus erythematoses (siehe Abschnitt 4.4), Perikarditis, Serumkrankheit, Henoch- Schönlein Purpura, Hypotonie, Dyspnoe, Brustschmerz, periphere Ödeme, Tachykardie und Urtikaria)		Arzneimittel- reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) Jarisch- Herxheimer- Reaktion <sup>2</sup> (siehe Abschnitt 4.4)		
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen			Unruhe Angstzustände		

System- organklasse	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich h ≥ 1/1 000, < 1/100	Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Sehr selten < 1/10 000	Nicht bekannt (Häufig- keit auf Grundlag e der verfüg- baren Daten nicht ab- schätzbar)
Erkrankungen des Nervensystem s	Kopfschmerzen		Benigne intrakranielle Drucksteigerung bei Erwachsenen (Pseudotumor cerebri <sup>4</sup> : mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Papillenödem und Sehstörungen, z. B. Diplopie) Vorwölbung der Fontanellen bei Kleinkindern (rasche Rückbildung nach Absetzen der Therapie) Parästhesien Störung bzw. Verlust der Geruchs- und Geschmacks- empfindung	Krampf- anfälle	
Augen- erkrankungen			Sehstörung <sup>5</sup>	Passagere Myopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Gefäß- erkrankungen			Flush		

System- organklasse	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich h ≥ 1/1 000, < 1/100	Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Sehr selten <1/10 000	Nicht bekannt (Häufig- keit auf Grundlag e der verfügbaren Daten nicht ab- schätzbar)
Erkrankungen des Gastro- intestinal- traktes	Übelkeit Erbrechen Meteorismus Steatorrhoe	Dyspepsie (Sodbrennen / Gastritis)	Pankreatitis Pseudomembranöse Colitis Durch <i>Clostridium difficile</i> bedingter Durchfall Enterocolitis Entzündliche Veränderungen (mit Candida- Besiedelung) im Anogenitalbereich Bauchschmerzen Diarrhoe Dysphagie Glossitis		Zahn- verfärbung <sup>1</sup>
Leber- und Gallen- erkrankungen			Lebertoxizität Hepatitis Abnormale Leberfunktion		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Photosensitivitäts reaktionen mit Erythem, Hautödem und Blasenbildung Ausschläge einschließlich makulopapulärer und erythematöser Ausschläge		Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson- Syndrom Erythema multiforme Exfoliative Dermatitis Fixes Arzneimittlexanthem Hyper- pigmentierung der Haut <sup>3</sup> Nagelablösung und -verfärbung		

System- organklasse	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich h ≥ 1/1 000, < 1/100	Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Sehr selten < 1/10 000	Nicht bekannt (Häufig- keit auf Grundlag e der verfüg- baren Daten nicht ab- schätzbar)
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Reversible Knochen- wachstums- verzöger- ungen bei Anwendung während der Schwanger- schaft und bei Kindern unter 8 Jahren	Arthralgie Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie	Erhöhte BUN- Werte	Nieren- schädigung, wie z. B. interstitielle Nephritis, akutes Nieren- versagen und Anurie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Thrombo- phlebitis Schwindel Schweiß- ausbrüche oder Übelkeit infolge zu rascher Injektion	Reizerscheinung an der Injektionsstelle		

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> im Rahmen der Doxycyclin-Behandlung von Spirochäten-Infektionen.

<sup>3</sup> bei chronischer Anwendung von Doxycyclin.

<sup>4</sup> In Verbindung mit Tetracyclinen, einschließlich Doxycyclin, wurde über eine benigne intrakranielle Drucksteigerung mit möglichen Symptomen von Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen, Skotom, Diplopie oder dauerhaftem Sehverlust berichtet. Die Diagnose einer intrakraniellen Drucksteigerung sollte beim Auftreten klinischer Symptome, die Kopfschmerzen oder Sehstörungen hervorrufen, in Betracht gezogen werden. Wenn während der Behandlung mit Tetracyclinen ein Anstieg des Hirndrucks vermutet wird, ist die Anwendung abzubrechen.

<sup>5</sup> verbunden mit benigner intrakranieller Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri).

### 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Bei Überschreiten der empfohlenen Dosis ist mit einem gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen.

Im Falle einer Überdosierung ist die Behandlung abzubrechen und eine symptomatische Behandlung mit entsprechenden unterstützenden Maßnahmen einzuleiten. Doxycyclin ist nicht ausreichend dialysierbar, sodass eine Hämö- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

Bei massiver Überdosierung besteht die Gefahr von Leberschäden, die manchmal von einer Pankreatitis begleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung – Tetracycline  
 ATC-Code: J01A A02

#### 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-intermediäre/-resistente Stämme können empfindlich gegenüber Doxycyclin sein.

#### Grenzwerte

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

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1)</sup> 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.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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: Februar 2018):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Tropheryma whippelii</i> °
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<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> °
<b><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></b>
<i>Propionibacterium acnes</i> °
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila 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> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>2</sup>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<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

<sup>1</sup> Doxycyclin ist nur zur Therapie okuloglandulärer oder kutaner Listeriosen bei Penicillinallergie geeignet.

<sup>2</sup> 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 *Enterobacteriaceae*-Spezies.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Verteilung

Mit der i.v.-Injektion von 200 mg Doxycyclin werden Serum-Spitzenkonzentrationen von 15 mg/l erreicht. Doxycyclin verteilt sich gut ins Gewebe, ist plazentagängig, erscheint auch in der Muttermilch, tritt aber kaum ins Gehirn über. Vibravenös wird über die Leber in der Galle angereichert und größtenteils enteral rückresorbiert. Die Bindung an Plasmaproteine beträgt 82%.

### Biotransformation

Doxycyclin wird nicht metabolisiert. Nach biliärer Ausscheidung wird Doxycyclin durch Chelatbildung im Darm inaktiviert.

### Elimination

30-35% der oral verabreichten Dosis werden über die Niere, 2-3% über die Galle ausgeschieden, der Rest als inaktive Metaboliten.

Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt 18-22 Stunden; sie wird auch durch schwere Niereninsuffizienz und Hämodialyse nicht signifikant verändert.

### Kinder und Jugendliche (2 bis 18 Jahre)

Populationspharmakokinetische Analyse der wenigen Konzentrations-Zeit-Daten von Doxycyclin nach intravenöser (IV) und oraler Verabreichung entsprechend Standardtherapie bei 44 pädiatrischen Patienten (2-18 Jahre) zeigte, dass die allometrisch skalierte Clearance (CL) von Doxycyclin bei pädiatrischen Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis  $\leq 8$  Jahren (Median [Bereich] 3,58 [2,27-10,82] L/h/70 kg, N=11) sich nicht signifikant von der bei pädiatrischen Patienten im Alter von  $>8$  bis 18 Jahren (3,27

[1,11-8,12] L/h/70 kg, N=33) unterschied. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von  $\leq 45$  kg unterschied sich die auf das Körpergewicht normalisierte Doxycyclin CL in Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis  $\leq 8$  Jahren (Median [Bereich] 0,071 [0,041-0,202] L/kg/h, N=10) nicht signifikant von derjenigen in Patienten im Alter von  $> 8$  bis 18 Jahren (0,081 [0,035-0,126] L/kg/h, N=8). Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von  $> 45$  kg wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede der auf das Körpergewicht normalisierten Doxycyclin CL zwischen Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis  $\leq 8$  Jahren (0,050 L/kg/h, N=1) und Patienten im Alter von  $> 8$  bis 18 Jahren (0,044 [0,014 0,121] L/kg/h, N=25) beobachtet. Bei der kleinen Kohorte von pädiatrischen Patienten, welche die orale (N=19) oder IV (N=21) Formulierung allein erhielten, wurde kein klinisch signifikanter Unterschied in der CL zwischen oraler und IV-Verabreichung beobachtet.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Langzeitstudien an Tieren zur Untersuchung des karzinogenen Potentials wurden nicht durchgeführt. Es liegen jedoch für die verwandten Antibiotika Oxytetracyclin (Nebennieren- und Hypophysentumore) und Minocyclin (Schilddrüsentumore) Hinweise auf ein onkogenes Potential bei Ratten vor. Untersuchungen zur Mutagenität von Doxycyclin wurden ebenfalls nicht durchgeführt, für verwandte Antibiotika (Tetracyclin, Oxytetracyclin) wurden jedoch positive Ergebnisse für *in vitro* Untersuchungen an Säugetierzellen beschrieben.

Die Wirkungen auf die Fertilität und Reproduktionsleistung wurden an Ratten über einen Dosisbereich von 50 – 500 mg/kg/Tag untersucht. Bei einer Dosis von 50 mg/kg/Tag kam es zu einer Abnahme der Fortbewegungsgeschwindigkeit der Spermien, aber es zeigte sich keine offensichtliche Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität oder auf die Spermienmorphologie. Bei 500 mg/kg/Tag zeigte sich eine maternale Toxizität durch laute Atmung, lose Faeces und vorübergehende Abnahme der Körpergewichtszunahme und der Nahrungsaufnahme nach der Geburt und einen leichten Anstieg in der Gestationsdauer. Keine maternale Toxizität zeigte sich bei oder unter 100 mg/ kg/Tag

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumhydrochlorid-Hexahydrat  
2-Aminoethanol  
Polyvidon K17  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Vibravenös ist mit Ringer-Laktatlösung inkompatibel.  
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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



## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packung mit 1 Glasampulle (Klasse I) zu 5 ml

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vibravenös ist mischbar mit physiologischer Kochsalzlösung, 5-, 10- und 20%iger Dextroselösung sowie anderen Infusionslösungen, jedoch nicht mit Ringer-Laktatlösung. Mischungen können, vor direkter Sonnenbestrahlung geschützt, bis zu 24 Stunden aufgehoben werden.

Der Infusionslösung, die Vibravenös enthält, sollten keine weiteren Arzneimittel zugesetzt werden. Stark verfärbte, entfärbte oder trübe Lösungen dürfen nicht injiziert werden.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-15051

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Mai 1972

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juli 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

05/2024

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten