

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Doxy plus STADA® 100 mg/75 mg Hartkapseln, retardiert

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel, retardiert enthält 100 mg Doxycyclin als Doxycyclinhydrochlorid und 75 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Hartkapsel, retardiert enthält 68,84 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert  
Kapseloberteil dunkelblau opak, Kapselunterteil weiß opak, Kapselinhalt: weiße bis cremefarbene und gelbliche Pellets.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bei akuten Schüben chronischer Bronchitiden mit gleichzeitiger krankhafter Schleimverdickung und bei akuten Bronchitiden (siehe Abschnitt 4.4), sofern sie durch Doxycyclin-empfindliche Erreger verursacht sind.

#### Hinweis

Das Arzneimittel darf ausschließlich bei Jugendlichen und Erwachsenen im Körpergewichtsbereich von 50–70 kg angewendet werden.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Doxy plus STADA® zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 50–70 kg

Am 1. Tag 1-mal 2 Kapseln Doxy plus STADA® (entsprechend 200 mg Doxycyclin und 150 mg Ambroxolhydrochlorid) und an den folgenden Tagen jeweils 1 Kapsel Doxy plus STADA® (entsprechend 100 mg Doxycyclin und 75 mg Ambroxolhydrochlorid).

Für Patienten unterhalb des oben angegebenen Körpergewichts sowie für Kinder unter 12 Jahren ist Doxy plus STADA® nicht geeignet.

#### Art und Dauer der Anwendung

Doxy plus STADA® sollte entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder während einer anderen Mahlzeit eingenommen werden. Zur Vermeidung von Ösophagus-Ulzera ist Doxy plus STADA® unzerkaut, mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch), in aufrechter Position und **nicht** unmittelbar vor dem Schlafengehen einzunehmen. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Die Dauer der Behandlung hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und sollte in der Regel 5 Tage nicht überschreiten.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber,
- in Schwangerschaft und Stillzeit,
- bei Kindern unter 12 Jahren.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. bei der Anwendung von Antitussiva oder beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte Doxy plus STADA® wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) muss die Behandlung mit Doxy plus STADA® sofort abgebrochen werden. Die der Symptomatik und den aktuellen Therapieempfehlungen entsprechenden Notfallmaßnahmen sind durch fachkundige Personen einzuleiten (siehe auch Abschnitt 4.8).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxol gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Falle von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautausschlags (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Doxy plus STADA® unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Anhaltende, schwere Durchfälle, während oder nach der Therapie mit Doxy plus STADA®, können ein Zeichen für eine potenziell lebensbedrohliche pseudomembranöse Enterokolitis sein. Bei Auftreten einer pseudomembranösen Enterokolitis ist eine Beendigung der Therapie mit Doxy plus STADA®, in Abhängigkeit von der Indikation, in der Regel erforderlich und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Unter UV-Strahlenexposition (Sonne, Solarien, spezifische Arbeitsplätze) kann es zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen. Eine UV-Exposition sollte daher während der Behandlung mit Doxy plus STADA® vermieden werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Bei unsachgemäßer Einnahme (im Liegen) von Kapseln, die Doxycyclinhydrochlorid enthalten, können Ösophagusulzerationen auftreten, weil die Kapseln an der Ösophagusschleimhaut festkleben und durch Hy-

drolyse lokal stark sauer reagierende Lösungen freigesetzt werden können.

Die Kombination einer potenziell nephrotischen Methoxyfluran-Narkose mit Doxy plus STADA® kann zum Nierenversagen führen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Theophyllin und Doxy plus STADA® erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.

Grundsätzlich sollte die akute Bronchitis eines Patienten ohne chronisch-obstruktive Lungenerkrankung nicht mit antimikrobiellen Substanzen behandelt werden, da es sich in der Regel um eine Virusinfektion handelt.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Doxy plus STADA® nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Resorption des in Doxy plus STADA® enthaltenen Doxycyclins aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium und Magnesium oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle und Colestyramin beeinträchtigt werden. Daher sollten derartige Nahrungs- oder Arzneimittel in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden.

Das Antibiotikum Rifampicin, einige Wirkstoffe 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 von Doxy plus STADA® keine therapeutisch wirksamen Doxycyclin-Konzentrationen erreicht werden.

Doxy plus STADA® kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten sowie 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 Doxy plus STADA® und Ciclosporin A kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden.

#### Sonstige Wechselwirkungen:

Die gleichzeitige Einnahme von Doxy plus STADA® und Betalaktam-Antibiotika sollte vermieden werden, da sie zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit führen kann.

In seltenen Fällen kann unter der Therapie mit Doxy plus STADA® die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Der Nachweis von Zucker, Eiweiß, Urobilino- gen und von Katecholaminen im Urin kann durch Einnahme von Doxy plus STADA® gestört werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Doxy plus STADA® soll während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht einge- nommen werden (siehe auch Abschnitt 4.3). Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden unter Doxy plus STADA®-Einnahme.

Doxycyclin ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 30–40% der müt- terlichen Plasmakonzentration. Während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kin- dern bis zum 8. Lebensjahr dürfen Tetracy- cline nur bei vitaler Indikation angewendet werden, da bei Feten vom 4. Schwanger- schaftsmonat an, bei Säuglingen und Kin- dern bis zum 8. Lebensjahr durch die Ab- lagerung von Orthophosphat-Komplexen Zahnverfärbungen, Zahnschmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachs- tums auftreten können.

Für die Anwendung von Ambroxol in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine ausreichenden Erfahrungen am Menschen vor. Der Wirkstoff geht ebenfalls in die Mut- termilch über.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs- tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Ver- kehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Vereinzelt ist über eine in der Regel vorübergehende Kurzsich- tigkeit (Myopie) unter Einnahme von Tetracy- cyclinen berichtet worden, die zu einer Be- einträchtigung der Sicherheit beim Steuern von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen führen kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde ge- legt: 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 ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht ab- schätzbar).

**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**  
Gelegentlich: Pharyngitis.  
Sehr selten: Pseudomembranöse Kolitis (siehe auch Abschnitt 4.4).

Insbesondere die langfristige oder wieder- holte Anwendung von Doxy plus STADA® kann zu Superinfektionen und Kolonisati- onen mit resistenten Bakterien oder Pilzen führen.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Blutgerinnungsstörung.  
Selten: Leukozytopenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphozytopenie, Lymphadenopathie, atypische Lympho- zyten und toxische Granulationen der Granulozyten.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen. Dazu gehören generalisiertes Exanthem, Erythem, Urtikaria, Hautjucken, Ödeme der Haut, der Schleimhäute oder der Gelenke, Asthma, Hautausschläge an den Genitalien und an anderen Körperregionen und eine Serum- krankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopf- schmerzen und Gelenkschmerzen.  
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen.  
Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock, Angioödem und Juckreiz.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe und Angstzustände.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri), die nach Beendi- gung der Therapie reversibel ist. Sie äußert sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbre- chen und möglicherweise durch eine Seh- störung aufgrund eines Papillenödems.  
Selten: Störung bzw. der Verlust der Ge- ruchs- und Geschmacksempfindung, wel- che nur in einigen Fällen und nur teilweise reversibel waren.  
Sehr selten: Krampfanfälle oder Parästhe- sien.

#### Augenerkrankungen

Vereinzelt ist über eine in der Regel vorüber- gehende Kurzsichtigkeit (Myopie) unter Ein- nahme von Tetracyclinen berichtet worden.

#### Herzkrankungen

Sehr selten: Tachykardie, Arrhythmie.

#### Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Kreislaufversagen.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Gelegentlich: Heiserkeit.  
Sehr selten: Dyspnoe.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Störungen in Form von Übelkeit, Brechreiz, Sodbrennen, Ma- gendruck, Erbrechen, Meteorismus, Fett- stühlen und Diarrhöen.  
Gelegentlich: Stomatitis, Schluckbeschwer- den und vereinzelt schwarze Haarzunge.  
Selten: Ösophagusulzerationen.  
Bei Überdosierungen besteht die Gefahr einer Pankreatitis.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr von Leberschäden.  
Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden.

#### Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes

Selten: Hautausschlag, Urtikaria.  
Sehr selten: Hautjucken, exfoliative Derma- titis.  
Nicht bekannt: Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Ste-

vens-Johnson-Syndrom/toxische epider- male Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose)

Unter UV-Bestrahlung kann es zu photo- toxischen Reaktionen kommen; auch mit Beteiligung der Nägel (siehe auch Ab- schnitt 4.4).

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Myalgie und Arthralgie.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie.

Tetracycline können Nierenschäden verur- sachen oder eine schon vorher bestehende Nierenfunktionseinschränkung verschlim- mern.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier- liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver- hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Doxycyclin ist bei einmaliger oraler Aufnah- me in mehrfachen therapeutischen Dosen nicht akut toxisch. Akute Doxycyclin-Intoxi- kationen sind bisher nicht beschrieben. Bei Überdosierung besteht jedoch die Gefahr von parenchymatösen Leber- und Nierenschädigungen sowie einer Pankrea- titis.

Schwerwiegende Intoxikationserscheinun- gen bei Überdosierung von Ambroxol sind nicht bekannt. Es sind kurzzeitige Unruhe und Diarrhö berichtet worden. In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen könnten bei extremer Überdosierung vermehrte Hyper- salivation, Würgereiz, Erbrechen und Blut- druckabfall auftreten.

Bei parenteraler Gabe von Ambroxol bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag und bei oraler Gabe bis zu einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag traten keine Intoxikationser- scheinungen auf.

Therapie einer Intoxikation

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Ver- fügung. Bei einer oralen Überdosis von Doxy plus STADA® sollten die noch nicht resor- bierten Anteile des Doxycyclin durch Gabe von Antazida, Magnesium- oder Calcium- Salzen zu nicht resorbierbaren Chelatkom- plexen gebunden werden. Auslösen von Erbrechen oder Magenspülung sind nicht angezeigt. Nach sofortigem Absetzen der Therapie sind unter Umständen symptoma- tische Maßnahmen indiziert.

Die Serumspiegel von Doxycyclin und Am- broxolhydrochlorid können weder durch Hä-

mo- noch durch Peritonealdialyse gesenkt werden

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Doxycyclin (ein Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline) mit Ambroxol.  
ATC-Code: R05GB01

**Wirkungsweise**

Der Wirkungsmechanismus von Doxycyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms, wodurch die Elongation der Peptidkette unterbrochen wird. Hieraus resultiert eine vorwiegend bakterio-statische 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.                     | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l  |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                  | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                   | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l  |

**Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland**

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Ver-

lauf 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: Januar 2016):

| Üblicherweise empfindliche Spezies  |
|---|
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Actinomyces israelii</i> °   |
| <i>Listeria monocytogenes</i> °1  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)                             |
| <i>Tropheryma whippelii</i> °   |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</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>Anaerobe Mikroorganismen</b>   |
| <i>Propionibacterium acnes</i> °  |
| <b>Andere Mikroorganismen</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> °a  |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> °   |
| <b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b> |
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>   |

|   |
|---|
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>          |
| <i>Staphylococcus hominis</i>               |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> +           |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> 2           |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b> |
| <i>Campylobacter jejuni</i>                 |
| <b>Von Natur aus resistente Spezies</b>     |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</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
- 1 Doxycyclin ist nur zur Therapie okuloglandulärer oder kutaner Listeriosen bei Penicillinallergie geeignet.
- 2 Doxycyclin ist nicht Mittel der Wahl zur Therapie der Pneumokokken-Pneumonie und systemischer Pneumokokken-Infektionen.

Doxycyclin ist nicht Mittel der Wahl bei Infektionen durch *Escherichia coli* und andere Enterobacteriaceae-Spezies.

Ambroxol ist ein aktiver N-Desmethyl-Metabolit des Bromhexins. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wurden sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden. Im Tierversuch steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleims gefördert werden. Darüber hinaus wurde eine Steigerung der Synthese und Sekretion von Surfactant (Surfactant-Aktivierung) nach Ambroxol-Gabe berichtet, ferner wurden Hinweise für eine Erhöhung der Permeabilität der Gefäß-Bronchialschranke gefunden.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Doxycyclin**

Nach oraler Applikation wird Doxycyclin aus dem oberen Teil des Dünndarms fast vollständig resorbiert (> 90% einer Dosis). Bereits nach 30 min. werden relevante Konzentrationen und nach 1–2 Stunden die Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis 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 (im 24-stündigen Abstand) Einzeldosen 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.  $16 \pm 6$  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 ( $\leq 10\%$  einer Dosis) metabolisiert, so dass die Exkretion im Wesentlichen in Form der mikrobiologisch aktiven Substanz über Darm (durch transintestinale Sekretion und über die Galle) und Nieren erfolgt.

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

#### Ambroxol

Ambroxol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert.  $T_{max}$  nach oraler Gabe beträgt 1–3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol ist bei oraler Gabe durch einen First-pass-Metabolismus um ca.  $\frac{1}{3}$  vermindert. Es entstehen dabei nierengängige Metaboliten (z. B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide). Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ca. 85% (80–90%). Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7–12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit der Summe aus Ambroxol und seiner Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt zu 90% renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10% der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxol zuzuordnen.

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus dem Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten.

Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20–40% verringert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für die Metaboliten von Ambroxol verlängert.

Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### *Akute Toxizität*

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Doxycyclin und Ambroxol haben keine be-

sondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

#### *Chronische Toxizität*

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Doxycyclin 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.

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Ambroxol an zwei Tierspezies zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

#### *Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial/Mutagenität*

Aus einer 18-Monats-Rattenstudie ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Doxycyclin. Doxycyclin wurde nicht angemessen bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisher durchgeführte In-vivo- und In-vitro-Tests verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Ambroxol. Ambroxol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen verliefen negativ.

#### *Reproduktionstoxizität*

Teratologische Untersuchungen für Doxycyclin 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, Zahnschmelzdefekten und einer Verzögerung des Knochenwachstums kommen.

Embryotoxizitätsuntersuchungen mit Ambroxol an Ratte und Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg bzw. 200 mg/kg keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 1,5 g/kg nicht beobachtet. Ambroxol überwindet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch (Tier) über.

### 6. Pharmazeutische Eigenschaften

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Povidon K30, Schellack, Talkum, Zuckerpellets (Maisstärke und Sucrose), Eisen(III)-hydroxidoxid  $\times$   $H_2O$  (E 172), Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

#### 6.4 Besondere Hinweise für die Lagerung

Nicht über +25 °C lagern.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium Blisterpackung

Originalpackung mit 10 und 20 Hartkapseln, retardiert.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

### 7. Pharmazeutischer Unternehmer

STADApHarm GmbH  
Stadastraße 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-259  
Internet: www.stada.de

### 8. Zulassungsnummer

23623.00.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung  
14.05.1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung  
24.03.2005

### 10. Stand der Information

April 2016

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin