

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dotur 100 mg – Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 100 mg Doxycyclin als Hyclat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

102,3 mg Lactose-Monohydrat und 0,8 mg Natriumdodecylsulfat pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln (blaugrüner Oberteil und hellbrauner Unterteil)

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):

Infektionen der Atemwege

Lobär- und Bronchopneumonien (verursacht durch Mykoplasmen, Chlamydien und Rickettsien), akute Schübe chronischer Bronchitiden.

Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich

Pharyngitis verursacht durch Chlamydien, Sinusitis bei Patienten mit β -Laktamallergie, Otitis media.

Infektionen des Magen-Darm-Traktes und der Gallenwege

Cholera, Yersinien- und Campylobacter Infektionen, Shigellen-Infektion bei Nachweis der Empfindlichkeit.

Infektionen des Urogenitaltraktes

Harnwegsinfektionen, wie Entzündungen von Nieren und Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase und Harnröhre, bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger; Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger, akute Prostatitis; nichtgonorrhoeische Urethritis (insbesondere durch Chlamydien und *Ureaplasma urealyticum*); ferner Lues I und II als Mittel zweiter Wahl, wenn eine Allergie gegen bakterizide Antibiotika, z.B. Penicillin, gegeben ist.

Infektionen der Weichteile

Impetigo, Furunkulose, Phlegmone, Abszess, Wundinfektion, Paronychium.

Infektionen der Augen

Trachom und Einschlusskonjunktivitis.

Lyme-Borreliose Stadium I.

Milzbrand

Zur Prophylaxe 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.

Melioidose

Zur Nachbehandlung und Vorbeugen eines Rezidives der Melioidose in Kombination mit Cotrimoxazole.

Brucellosen (Maltafieber, Morbus Bang)

in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, wie Streptomycin oder Rifampicin

Malaria-Prophylaxe

Zur Malaria-Chemoprophylaxe in Endemiegebieten mit bekannter Chloroquinresistenz.

Weitere Infektionen

Listeriosen, Tularämie, Gasbrand, Tetanus, Pest, Ornithose, Rickettsiosen (Fleckfieber, Q-Fieber etc.), Bartonellose, Leptospirosen (Morbus Weil u.a.), Cholera, Frambösie, Rückfallfieber, Oroyafieber, Verruga peruana

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene unter 70 kg Körpergewicht sowie Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren über 45 kg Körpergewicht

Die übliche Dosis Doxycyclin beträgt zur *Behandlung akuter Infektionen*

- 200 mg Doxycyclin am 1. Tag (als Einzeldosis oder aufgeteilt in 2 Dosen)
- an den folgenden Tagen: 100 mg Doxycyclin pro Tag als Erhaltungsdosis

Behandlung schwerer Infektionen bzw. Patienten mit mehr als 70 kg Körpergewicht

- 200 mg einmal täglich über die gesamte Behandlungsdauer

Kinder von 8 bis unter 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Die Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung von akuten Infektionen bei Kindern von 8 bis unter 12 Jahren ist sorgfältig zu prüfen und darf nur dann erfolgen, wenn andere Arzneimittel nicht verfügbar, wahrscheinlich unwirksam oder kontraindiziert sind.

Unter diesen Umständen beträgt die Dosis bei akuten Infektionen:

Kinder mit 45 kg oder weniger:

Anfangsdosis: 4,4 mg/kg (als Einzeldosis oder aufgeteilt in 2 Dosen) mit einer Erhaltungsdosis: 2,2 mg/kg (als Einzeldosis oder aufgeteilt in 2 Dosen)

Bei schweren Infektionen sollen über die gesamte Behandlungsdauer bis zu 4,4 mg/kg verabreicht werden.

Kinder über 45 kg:

Es wird dieselbe Dosis wie bei Erwachsenen verabreicht.

Kinder von der Geburt an bis 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).

Spezielle Therapien:

- Lyme-Borreliose Stadium I: 200 mg täglich für 14 bis 60 Tage abhängig vom klinischen Bild und von den Symptomen
- Akute Gonokokken-Infektion der Frau: 200 mg täglich über mindestens 7 Tage
- Ureaplasma urealyticum - Infektion des männlichen Genitaltrakts mit ungeklärter Unfruchtbarkeit: 200 mg täglich 4 Wochen lang (Partnerbehandlung!)
- Akute Epididymo-Orchitis durch Chlamydien: 200 mg täglich 10 Tage lang
- Lues I und II bei Patienten mit Penicillin-Allergie: 300 mg täglich mindestens 14 Tage lang
- Akute Adnexitis und Endometritis:
Stationär: täglich 200 mg Doxycyclin i.v. und Cefoxitin i.v. (Dosierung entsprechend Fachinformation bzw. Guidelines), mindestens 4 Tage lang und wenigstens 48 Stunden nach Abklingen der Symptome fortführen, dann ambulant 200 mg Doxycyclin täglich p.o., bis die Gesamtdauer der Therapie 10 - 14 Tage beträgt
- Prophylaxe und Therapie von Milzbrand durch Inhalation:
Erwachsene und Kinder ab 45 kg KGW: 100 mg zweimal täglich durch 60 Tage
Kinder unter 45 kg KGW: 2,2 mg/kg KGW zweimal täglich durch 60 Tage
- Ornithose: 200 mg täglich für mindestens 10-14 Tage
- Bartonellose: vor allem bei schwerwiegenden Bartonellose Infektionen ist es ausschlaggebend, dass zwei wirksame Antibiotika zusammen angewendet werden:

Krankheitsbild	Dosierung	Dauer der Therapie
Retinitis verursacht durch <i>B. grahamii</i>	100 mg Dotur zweimal täglich + Rifampicin (Dosierung entsprechend Fachinformation bzw. Guidelines)	Dotur: 4-6 Wochen
Chronische Bakteriämie verursacht durch <i>B. quintana</i>	200 mg Dotur täglich + Gentamicin i.v. (Dosierung entsprechend Fachinformation bzw. Guidelines)	Dotur: 4 Wochen
Bazilläre Angiomatose	200 mg Dotur täglich	3 Monate
Peliosis hepatis	200 mg Dotur täglich	4 Monate
Endocarditis verursacht durch <i>Bartonella sp.</i>	200 mg Dotur täglich + Gentamicin i.v. (Dosierung entsprechend Fachinformation bzw. Guidelines)	Dotur: 6 Wochen

- Nachbehandlung der Melioidose: Kombinationstherapie von 200 mg Dotur täglich + Cotrimoxazole (Dosierung entsprechend Fachinformation bzw. Guidelines) für 20 Wochen
- 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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dotur 100 mg – Kapseln werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (ausgenommen Milch und Milchprodukte) und in aufrechter Position eingenommen, da sonst die Gefahr einer Schleimhautschädigung im Ösophagus besteht. Dotur soll nicht vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Die Einnahme während einer Mahlzeit beeinträchtigt die Resorption von Doxycyclin nicht, und kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung. Die Therapie ist mindestens 24 bis 48 Stunden nach Abklingen der Symptome und des Fiebers fortzusetzen. Falls Dotur nach Resistenztestung bei Infektionen durch empfindliche Streptokokken-Stämme angewendet wird, dauert die Behandlung mindestens 10 Tage.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Anwendung bei Dialysepatienten

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei schwerer Leberschädigung ist Dotur kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei älteren Patienten

Über pharmakokinetische Parameter bei älteren Patienten liegen keine Angaben vor.

Anwendung bei Kindern

Dotur-Kapseln sind für Säuglinge (siehe Abschnitt 4.6/Stillzeit) bzw. generell für Kinder unter 8 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei schwerer Leberschädigung
- Frauen während der Schwangerschaft, Neugeborene, Säuglinge, 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)
- bei gleichzeitiger Anwendung von Isotretinoin oder anderen systemischen Retinoiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Doxycyclin ist nicht Mittel der Wahl bei Infektionen durch *Escherichia coli* und *Enterobacteriaceae* (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Wirkstoffen der Tetracyclin-Gruppe während der Zahnentwicklung (letzte Hälfte der Schwangerschaft, Säuglingsalter und Kinder bis 8 Jahre) kann zu bleibenden Zahnverfärbungen (gelb-grau-braun) führen. Diese Nebenwirkung wurde bei

Langzeitanwendung häufiger beobachtet als bei wiederholter Kurzzeitbehandlung. Hypoplasie des Zahnschmelzes wurde ebenfalls beschrieben. Außerdem kann es zu einer reversiblen Verzögerung des Knochenwachstums kommen. (Siehe Abschnitte 4.3 und 4.6.)

Doxycyclin darf bei Kindern unter 8 Jahren nur angewendet werden, wenn bei schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Erkrankungen (z.B. Rocky Mountain Fleckfieber) der erwartete Nutzen das Risiko überwiegt und keine angemessenen alternativen Therapien zur Verfügung stehen.

Obwohl das Risiko für irreversible Zahnverfärbungen bei Kindern von 8 bis unter 12 Jahren gering ist, ist die Anwendung von Doxycyclin sorgfältig zu prüfen und darf nur dann erfolgen, wenn andere Arzneimittel nicht verfügbar, wahrscheinlich unwirksam oder kontraindiziert sind.

Verwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Doxycyclin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder bei jenen Patienten, die möglicherweise leberschädigende Arzneimittel einnehmen, nur mit Vorsicht verabreicht werden.

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

Verwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Doxycyclin über die Nieren beträgt ca. 40%/72 Stunden bei Personen mit normaler Nierenfunktion. Dieser Ausscheidungsprozentsatz kann bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion auf bis zu 1-5%/72 Stunden sinken (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min). Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Serumhalbwertszeit von Doxycyclin bei Patienten mit normaler und stark eingeschränkter Nierenfunktion. Hämodialyse beeinträchtigt nicht die Serumhalbwertszeit von Doxycyclin. Die anti-anabolische Wirkung von Tetracyclinen kann einen Anstieg des Blutharnstoffes verursachen. Studien zeigten bis jetzt, dass dieser anti-anabolische Effekt nicht bei der Verwendung von Doxycyclin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftritt. Anders als bei antianabolisch wirkenden Tetracyclinen zeigten Patienten mit gestörter Nierenfunktion kein Ansteigen der BUN-Werte unter Dotur.

Mikrobiologische Überwucherung

Länger dauernde Antibiotika-Anwendung kann gelegentlich ein Überwuchern resistenter Keime, einschließlich Pilze, nach sich ziehen. Bei Resistenzentwicklung oder Keimselektion ist das Antibiotikum abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Durchfall

Eine pseudomembranöse Colitis wurde bei nahezu allen Antibiotika beobachtet, einschließlich Doxycyclin, und der Schweregrad reicht von leicht bis lebensbedrohlich. Es ist wichtig, diese Diagnose bei Patienten, die durch die Verabreichung von Antibiotika Durchfall bekommen, in Betracht zu ziehen.

Clostridioides 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 *Clostridioides difficile* führen.

Clostridioides difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen.

Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridioides 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 Monate 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) einzuleiten. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Benigne intrakranielle Drucksteigerung

Vorwölbung der Fontanellen bei Kleinkindern und intrakranielle Drucksteigerung bei Jugendlichen und Erwachsenen (Anzeichen dafür sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, möglicherweise Papillenödem, Diplopie, Sehverlust) wurden bei Patienten beschrieben, die Doxycyclin in voller therapeutischer Dosis verabreicht erhielten, wobei es nach dem Absetzen zu einer raschen Rückbildung kam. (Siehe Abschnitt 4.8.)

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 oder anderen systemischen Retinoiden und Doxycyclin muss vermieden werden, weil Isotretinoin ebenfalls dafür bekannt ist, benigne intrakranielle Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) hervorzurufen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Schwere Hautreaktionen

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.

Ösophagitis und Irritation der Magenschleimhaut

Bei Patienten, die Tetracycline einschließlich Doxycyclin in Tabletten- oder Kapselform verabreicht erhielten, wurden Fälle von Ösophagitis oder ösophagealer Ulzeration beschrieben. Die meisten dieser Patienten nahmen die Arzneimittel vor dem Zubettgehen oder mit unzureichender Flüssigkeitsmenge ein. Es wird daher empfohlen, Dotur in aufrechter Position und nicht vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Falls es zu einer Irritation der Magenschleimhaut kommt, sollte Dotur gemeinsam mit einer Mahlzeit (ausgenommen Milch und Milchprodukte) eingenommen werden.

Porphyrie

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

Venerische Erkrankungen

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

Da Gonorrhö oft mit einer Chlamydieninfektion vergesellschaftet ist, kann bei vorliegendem Verdacht die empirische Anwendung von Dotur gerechtfertigt sein. In jedem Fall muss gleichzeitig eine adäquate Behandlung der Gonorrhö eingeleitet werden.

Der Behandlungserfolg einer Therapie gegen Gonokokken sollte durch eine kulturelle Kontrolle 3 - 4 Tage nach Behandlungsende überprüft werden.

Beta-hämolytische Streptokokkeninfektionen

Infektionen durch nachgewiesenen empfindliche Gruppe A Beta-hämolytische Streptokokken sollten mindestens 10 Tage behandelt werden.

Myastenia gravis

Durch das mögliche Risiko einer schwachen neuromuskulären Blockade ist bei der Anwendung von Tetracyclinen bei Patienten mit Myastenia gravis Vorsicht geboten.

Systemischer Lupus erythematodes

Tetracycline können eine Verschlimmerung eines SLE bewirken.

Methoxyfluran

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Tetracyclinen und Methoxyfluran. (Siehe Abschnitt 4.5.)

Allergie

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

Photosensibilisierung

Da Tetracycline einschließlich Doxycyclin eine Photosensibilisierung hervorrufen können, sind 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. (Siehe Abschnitt 4.8.)

Ebenfalls wurde bei Patienten, die Doxycyclin einnahmen, eine Photoonycholyse (Nagelablösung und -verfärbung) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Orale Kontrazeptiva

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

Myopie

Unter der Gabe von Tetracyclinen kann es zu einer vorübergehenden Myopie (Kurzsichtigkeit) kommen, die zu einer Beeinträchtigung der Sicherheit beim Steuern von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen führen könnte (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Alkoholismus und Einnahme von enzyminduzierenden Arzneimitteln

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

Digoxin

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).

Spirochäteninfektion

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.

Laboruntersuchungen

In seltenen Fällen wurden mit oraler oder parenteraler Gabe von Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin abnormale Labortests beschrieben. Vor allem betroffen sind Zucker, Protein, Urobilinogen und Katecholamin Bestimmungen im Urin. (Siehe Abschnitte 4.5 und 4.8.)

Bei Langzeittherapie in hohen Dosen werden Leber-, Nieren- und Blutbildkontrollen empfohlen. Es ist auf einen möglichen Mangel an B-Vitaminen zu achten.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält 102,3 mg Lactose-Monohydrat pro Kapsel. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die die Anwendung von Dotur beeinflussen			
Mittel	Folgewirkung	Ursache	Maßnahmen
Aluminium-, Calcium-, und Magnesium-haltige Präparate (z.B. Antacida)	Abschwächung der Doxycyclin Wirkung	Durch Komplexbildung verringerte Resorption	Einnahme in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden
Präparate, die Fe ⁺⁺ -Ionen und Wismuth-Salze enthalten			
Milch und Milchprodukte			
Anionenaustauschharze (z.B. Colestyramin, Cholestipol) ¹			
med. Aktivkohle			
Barbiturate Carbamazepin Diphenylhydantoin Phenytoin Phenobarbital Primidon Rifampicin	Abschwächung der Doxycyclin-Wirkung	Durch Enzyminduktion resultierender beschleunigter Abbau	Kombination vermeiden, eine Erhöhung der täglichen Doxycyclin-Dosis sollte in Betracht gezogen werden
chron. Alkoholabusus			

¹ Anionenaustauschharze sollten wenigstens 2 Stunden nach Dotur verabreicht werden.

Wechselwirkungen, die die Anwendung von anderen Arzneimitteln beeinflussen			
Mittel	Folgewirkung	Ursache	Maßnahmen
Atovaquone / Proguanil	Reduktion des Atovaquon-Spiegels		Überwachung der Parasitämie
Cumarinderivate (z.B. Warfarin)	Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung	Dotur vermindert die Prothrombin-Aktivität, und verstärkt so die Antikoagulanzenwirkung	Anpassung der Antikoagulanzen-dosis
Orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe)	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung		Anpassung der Dosierung
Ciclosporin A	Erhöhte Immunsuppression		Anpassung der Dosierung, gleichzeitige Anwendung soll nur unter entsprechender Überwachung erfolgen

Methoxyfluran	kann zu Nierenversagen führen (siehe Abschnitt 4.4)		Überwachung der Nierenfunktion
Isotretinoin und andere systemische Retinoide ¹	Risiko für Pseudotumor cerebri erhöht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)		Kombination kontraindiziert
Penicilline, Cephalosporine (u. andere β -Lactam-Antibiotika)	Abschwächung des bakteriziden Effekts der β -Lactam-Antibiotika		Kombination vermeiden
Theophyllin	Vorkommen von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöht		Anpassung der Dosierung
Secale-Alkaloide	Auftreten von Ergotismus in Einzelfällen möglich	Reduzierter Abbau der Secale-Alkaloide	Kombination vermeiden
Methotrexat	Erhöhte Methotrexat-Toxizität		Überwachung bei kombinierter Therapie
Herzglykoside (Digoxin und Derivate)	Erhöhte Digoxin-Plasmaspiegel und in Folge eventuell Auftreten von Digoxin-Überdosierungssymptomen	Tetracycline können die Reduktion der Herzglykoside im Darm durch <i>Eubacterium lentum</i> beeinträchtigen.	Anpassung der Digoxin Dosierung

¹ In der Akne-Behandlung dürfen kurz vor, während und kurz nach einer Tetracyclin-Therapie keine Retinoide eingenommen werden.

Doxycyclin darf nicht gleichzeitig mit anderen potentiell nephrotoxischen Stoffen eingesetzt werden, da die schädigenden Wirkungen auf die Niere potenziert werden können.

Störung von Laboruntersuchungen

In seltenen Fällen wurden mit oraler oder parenteraler Gabe von Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin abnormale Labortests beschrieben. Vor allem betroffen sind Zucker, Protein, Urobilinogen und Katecholamin Bestimmungen im Urin. (Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.)

Glukosetests im Harn können falsch positiv ausfallen, wenn die Kupfersulfatmethode (Benedict) angewendet wird. Harnzuckertests mit Glukose-Oxidase-Reagenzien können falsch negativ ausfallen. Aufgrund einer Beeinflussung von fluorometrischen Bestimmungen können solche Tests falsch positive Erhöhungen der Harnkatecholamine anzeigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Doxycyclin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Es scheint, dass die Risiken, die mit der Verwendung von Tetracyclinen während der Schwangerschaft verbunden sind, hauptsächlich auf Auswirkungen auf die Zähne und die Skelettentwicklung zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Während der Schwangerschaft besteht erhöhte Gefahr von Leberschäden für die Mutter.

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 (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vereinzelte Fälle über eine vorübergehende Myopie (Kurzsichtigkeit) unter der Gabe von Tetracyclinen berichtet worden, die zu einer Beeinträchtigung der Sicherheit beim Steuern 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: $< 1/10.000$
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit Tetracyclinen einschließlich Doxycyclin beschrieben:

System- organklasse	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 Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Blutgerinnungs- störungen	Hämolytische Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukozytose, atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten, Lymphozytopenie, Lymphadenopathie		

Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Angioödem, Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4), Perikarditis, Serumkrankheit, Henoch-Schönlein Purpura, Hypotonie		Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Jarisch- Herxheimer-Reaktion ² (siehe Abschnitt 4.4)		
Endokrine Erkrankungen			Mikroskopische bräunlich-schwarze Verfärbung der Schilddrüse		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit, Porphyrie		
Psychiatrische Erkrankungen			Unruhe, Angstzustände		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Angst, Benigne intrakranielle Drucksteigerung bei Erwachsenen (Pseudotumor cerebri ⁴ : mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Papillenödem und Sehstörungen, z. B. Diplopie, permanenter Sehverlust wurde beobachtet), Vorwölbung der Fontanellen bei Kleinkindern (rasche Rückbildung nach Absetzen der Therapie), Parästhesien, Störung bzw. Verlust der Geruchs- und Sehstörung ⁵	Krampfanfälle	
Augenerkrankungen				Passagere Myopie	

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Gefäß-erkrankungen			Flush		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Steatorrhoe	Dyspepsie (Sodbrennen/ Gastritis), Mund- und Rachenschleimhautentzündung, Heiserkeit, schwarze Haarzunge	Pankreatitis, pseudomembranöse Colitis durch <i>Clostridioides difficile</i> bedingte Colitis, ösophagealer Ulcus, Ösophagitis, Enterocolitis, entzündliche Veränderungen (mit Candida-Besiedelung) im Anogenitalbereich, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dysphagie, Glossitis		Zahnverfärbung ¹
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebertoxizität, Hepatitis, abnormale Leberfunktion		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Photosensitivitätsreaktionen mit Erythem, Hautödem und Blasenbildung, Ausschläge einschließlich makulopapulärer und erythematöser Ausschläge		Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Exfoliative Dermatitis, Photoonycholyse (Nagelablösung und -verfärbung), Hyperpigmentierung der Haut ³		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Reversible Knochenwachstumsverzögerungen bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren	Arthralgie, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie	erhöhte BUN-Werte	Nierenschädigung, wie z. B. interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen und Anurie	

¹ Eine reversible, oberflächliche Verfärbung der permanenten Zähne wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von Doxycyclin berichtet, aber die Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden. Permanente Zahnverfärbung mit Schmelz-Hypoplasie ist ein Klasseneffekt von Tetracyclinen, die während der Zahnentwicklung verabreicht wurden (siehe Abschnitt 4.4).

² im Rahmen der Doxycyclin-Behandlung von Spirochäten-Infektionen

³ bei chronischer Anwendung von Doxycyclin

⁴ 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.

⁵ 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

Eine akute Überdosierung mit Antibiotika ist selten. Im Fall einer Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen. Bei einer oralen Überdosierung von Doxycyclin sollte durch Magenspülung versucht werden, die noch nicht resorbierten Anteile der Substanz aus dem Magen zu entfernen. Die noch verbleibenden Reste von Doxycyclin können durch Gabe von Antazida oder Kalzium- und Magnesiumsalzen zu nicht resorbierbaren Chelaten gebunden werden. Doxycyclin ist nicht ausreichend dialysierbar, sodass eine Häm- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

Bei massiver Überdosierung besteht die Gefahr der fettigen Degeneration in den Leberläppchen, die in Begleitung von Pankreatitis und nephrotoxischen Schäden auftreten können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung – Antibiotika zur systemischen Anwendung - Tetracycline - Doxycyclin
ATC Code: J01AA02

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 (v 10.0)

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

¹⁾ Tetracyclin-sensible Isolate sind immer Doxycyclin-sensibel, aber auch einige Tetracyclin-resistente Isolate können Doxycyclin-sensibel sein. Zur Bestimmung der Doxycyclin-Empfindlichkeit von Tetracyclin-resistenten Isolaten sollte die MHK von Doxycyclin bestimmt werden.

²⁾ Das Testergebnis von Tetracyclin wird übernommen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Doxycyclin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2020):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> [°]
<i>Listeria monocytogenes</i> ^{°1}
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Tropheryma whippelii</i> [°]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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> [°]
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> [°]
Andere Mikroorganismen
<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> [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{3,2}
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Die angegebenen Kategorisierungen basieren z.T. auf Daten zu Tetracyclin.

[°] Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

^Δ Nur bei Penicillinallergie.

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

¹ Doxycyclin ist nur zur Therapie okuloglandulärer oder kutaner Listeriosen bei Penicillinallergie geeignet.

² Doxycyclin ist nicht Mittel der Wahl zur Therapie der Pneumokokken-Pneumonie und systemischer Pneumokokken-Infektionen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Doxycyclin wird nach oraler Verabreichung nahezu vollständig und unbeeinflusst durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 2 Stunden erreicht.

Verteilung

Doxycyclin verteilt sich gut ins Gewebe, ist plazentagängig, erscheint auch in der Muttermilch, tritt aber kaum ins Gehirn über. Es 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

Bei normaler Nierenfunktion bzw. bis zu einer Kreatinin-Clearance von 75 ml/min wird innerhalb von 72 Stunden ca. 40%, bei einer Kreatinin-Clearance von unter 10 ml/min 1 - 5% der oral verabreichten Dosis über die Niere, 2-3% über die Galle und der Rest als inaktive Metabolite ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt 18 - 22 Stunden; sie wird auch durch schwere Niereninsuffizienz und Hämodialyse nicht signifikant verändert.

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 der Gestationsdauer. Keine maternale Toxizität zeigte sich bei oder unter 100 mg/ kg/Tag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Natriumdodecylsulfat, Alginsäure, Magnesiumstearat, Maisstärke, Lactose-Monohydrat.

Kapselhülle:

Kapseloberteil-blaugrün: Eisenoxid schwarz/gelb (E-172), Indigotin I (E-132), Titandioxid (E-171), Gelatine.

Kapselunterteil-hellbraun: Eisenoxid schwarz/rot/gelb (E-172), Titandioxid (E-171), Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzelpackungen zu 5 und 10 Kapseln in einer Alu/Alu-Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-16849

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.12.1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.01.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.