

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lymecycline Brown & Burk 300 mg kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 408 mg lymesykliiniä, mikä vastaa 300 mg:aa tetrasykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kova liivatekapseli, jonka runko on keltainen ja kansi punainen. Kapseliin on painettu ”NM”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä valmiste on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean acne vulgariksen hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hoidossa on otettava huomioon bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä annettu virallinen ohjeistus.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Aikuiset

Tavanomainen annostus keskivaikean ja vaikean aknen pitkäaikaishoidossa on 1 kapseli päivittäin. Hoidon on kestävä vähintään 8–12 viikkoa. Antibioottien käytön tulisi kuitenkin olla mahdollisimman lyhytkestoista, ja käyttö on lopetettava, kun tila ei todennäköisesti enää parane. Hoito saa kestää enintään 6 kuukautta.

Iäkkäät

Muiden tetrasykliinien tavoin ei myöskään lymesykliinin annosta tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta vähentää tetrasykliinin erittymistä, jolloin normaali annostus voi johtaa tetrasykliinin kertymiseen elimistöön. Annoksen pienentämistä munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan.

Pediatriset potilaat

Lymesykliinin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoa ei ole saatavilla. Yli 12-vuotiaille lapsille voidaan käyttää aikuisille tarkoitettua annosta. Alle 8-vuotiaat lapset, ks. kohta 4.3.

Antotapa

Kapselit tulee ottaa vähintään puolen lasillisen vettä kera pystyasennossa. Ne tulee ottaa kevyen aterian yhteydessä ilman maitotuotteita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys lymesyklinille, jollekin muulle tetrasyklinille tai joillekin apuaineille 6.1 luetelluille apuaineille.

Valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, jos potilas on raskaana tai imettää, jos potilas saa systeemisiä retinoideja (ks. kohdat 4.5 ja 4.8), jos potilas saa samanaikaisesti suun kautta otettavia retinoideja tai jos potilas on alle 12-vuotias.

Valmisteen käyttö alle 8-vuotiaalle lapsille on vasta-aiheinen pysyvän hampaiden värjäytymis- ja kiilleaurioriskin vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tetrasykliinien kiinteät annosmuodot voivat aiheuttaa ruokatorven ärsytystä ja haavaumia. Ruokatorven ärsytyksen ja haavaumien välttämiseksi tämän lääkevalmisteen kanssa tulee ottaa riittävästi nesteitä (vettä) (ks. kohta 4.2).

Laajakirjoisten antibioottien pitkäaikaiskäyttö voi johtaa vastustuskykyisten mikrobien ja superinfektion ilmenemiseen.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tetrasykliinejä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Tetrasykliinin erittymisnopeus hidastuu munuaisten vajaatoiminnassa, joten normaali annostus voi johtaa kertymiseen. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annosta suositellaan pienentämään.

Saattaa aiheuttaa systeemisen lupus erythematosuksen pahenemista.

Voi aiheuttaa heikon hermo-lihassalpauksen, joten sitä tulee käyttää varoen Myasthenia Gravis -hoidossa.

Tetrasykliinihoidon aikana on raportoitu fontanellien pullistumia imeväisillä ja hyvänlaatuista kallonsisäistä hypertensiota aikuisilla. Siksi hoito tulee lopettaa, jos hoidon aikana ilmaantuu merkkejä kohonneesta kallonsisäisestä paineesta.

Tetrasykliinit voivat aiheuttaa valoherkkyysreaktioita; lymesykliinin käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu erittäin harvoin tapauksia. Joillakin tetrasykliinejä käyttäneillä on havaittu valoherkkyyttä, joka on ilmennyt voimistuneena auringonpolttamana. Potilaalle on kerrottava tällaisen reaktion mahdollisuudesta ja kehotettava välttämään suoraa altistusta auringonvalolle ja keinotekoiselle ultraviolettisäteilylle.

Potilasta on kehotettava lopettamaan hoito heti, jos iho alkaa punoittaa tai ihohaittoja ilmenee. Lymesykliiniä saa käyttää keskivaikean acne vulgariksen hoitoon vain, jos paikallishoito ei tehoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien aineiden samanaikainen anto voi vaikuttaa tetrasykliinien imeytymiseen: kalsium, alumiini, didanosiiini, magnesium, vismutti ja sinkkisuolat, antasidit, vismuttia sisältävät ulkuslääkkeet, rautavalmisteet, aktiivihiili, sukralfaatti ja kinapriili.

Vältettävät yhdistelmät

Antasidit: Kahden- ja kolmenarvoisia kationeja sisältävät antasidit muodostavat tetrasykliinien kanssa kelaatteja, mikä vähentää imeytymistä. Natriumbikarbonaatin on ilmoitettu estävän tetrasykliinien imeytymistä pH-arvon muuttumisen vuoksi.

Quinapril: Quinapril-tabletit sisältävät magnesiumia, joka muodostaa kelaattikomplekseja tetrasykliinin kanssa, mikä vähentää imeytymistä.

Didanosiiini: Tablettimuodossa oleva didanosiiini sisältää kolmiarvoisia kationeja, jotka muodostavat kelaattikomplekseja tetrasykliinin kanssa, mikä heikentää imeytymistä. Kokeellisia tutkimuksia ei kuitenkaan ole.

Litium: Joitakin haittavaikutuksia on raportoitu tetrasykliinihoidon yhteydessä, kun sitä on käytetty yhdessä litiumin kanssa; vuorovaikutus litiumin ja tetrasykliiniluokan välillä on tunnustettu vuorovaikutus. Erityisesti lymesykliinin ja litiumin yhdistelmä voi aiheuttaa seerumin litiumpitoisuuden nousua.

Metoksifluraani: Samanaikainen käyttö anestesian metoksifluraanin kanssa lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja sen on raportoitu aiheuttavan kuolemaan johtavan munuaistoksisuuden.

Yhdistelmät, joissa annoksen muuttamista suositellaan:

Sinkki, kalsium, rauta: Samanaikaisessa hoidossa tetrasykliinien imeytyminen heikkenee. Näitä tuotteita ei tule ottaa kahden tai kolmen tunnin sisällä ennen tai jälkeen lymesykliinikapseleiden ottamisen.

Systeemisten retinoidien, mukaan lukien suun kautta otettavien retinoidien, samanaikaista käyttöä tulee välttää, koska tämä voi lisätä hyvänlaatuisen kallonsisäisen verenpaineen riskiä. Antikoagulanttien vaikutus voi lisääntyä tetrasykliinien käytön yhteydessä.

Diureettien samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.8).

Vaikka lymesykliinikapseleista ei ole raportoitu, muutamien raskaus- tai läpilyöntiverenvuotojen on katsottu johtuvan tetrasykliinin tai oksitetrasykliinin samanaikaisesta käytöstä oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa.

Lymesykliini voi aiheuttaa vääriä positiivisia virtsan glukoosimäärityksiä. Se voi myös häiritä virtsan katekoliamiinien fluorometrisiä määrityksiä, mikä johtaa virheellisesti kohonneisiin arvoihin (Hingertyn menetelmä).

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tetrasykliinien ei ole ilmoitettu vaikuttavan eläinalkioiden ja -sikiöiden kehitykseen. Tetrasykliinit läpäisevät istukan helposti. Tetrasykliinit imeytyvät kehittyvään luustoon ja hampaistoon selektiivisesti, mikä voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä ja hammaskiilteen hypoplasiaa. Tämän vuoksi lymesykliiniä ei saa käyttää raskausaikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tetrasykliinit voivat erittyä myös rintamaitoon, ja vastasyntyneillä voi olla haittavaikutusten, kuten hampaiden värjäytymisen ja hammaskiilteen hypoplasian, riski. Siksi lymesykliiniä ei saa käyttää imetysaikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Lymesykliinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Rotilla tetrasykliinit vähensivät kivesten, lisäkivesten ja rakkularauhasten painoa. Lisäksi huomattiin siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä, elävien siittiöiden prosentuaalisen osuuden pienenemistä ja kivesten histopatologisia muutoksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoituja lymesykliinin haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan häiriöt, kuten pahoinvointi, vatsakipu, ripuli ja päänsärky. Vakavimmat lymesykliinin käytön yhteydessä raportoidut haittapahtumat ovat Stevens Johnsonin oireyhtymä, anafylaktinen reaktio, angioneuroottinen turvotus ja kallonsisäinen verenpaine.

Taulukkoluetelo haittavaikutuksista

Alla oleva luettelo haittavaikutuksista on esitetty elinjärjestelmän, MedDRA:n suositellun termin ja esiintymistiheyden mukaan. Yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); Ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Neutropenia, trombositopenia
Silmät	Tuntematon	*Näköhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, vatsakipu, ripuli
	Tuntematon	Glossiitti, enterokoliitti, oksentelu, epigastralgia, ruokatorven haavauma ja esofagiitti.
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Kuume
Maksa ja sappi	Tuntematon	Keltaisuus, Hepatiitti
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	yliherkkyys, nokkosihottuma, angioneuroottinen edeema, Anafylaktinen reaktio
Tutkimukset	Tuntematon	Transaminaasiarvojen suureneminen, veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Tuntematon	Heitehuimaus, kallonsisäisen paineen kohoaminen

Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Erytematoottinen ihottuma, valoherkkyysoireet, kutina, Stevens Johnsonin oireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Masennus, Painajainen

*Kliinisten oireiden, mukaan lukien näköhäiriöt tai päänsärky, esiintyminen lisää kallon hypertension diagnoosin mahdollisuutta. Hoito tulee keskeyttää, jos kohonnutta kallonsisäistä painetta epäillään lymesykliinihoidon aikana.

Kuvaus valikoiduista tetrasykliinihoidon haittavaikutuksista yleensä:

- Tetrasykliinien yhteydessä on raportoitu imeväisille hyvänlaatuista kallonsisäistä kohonnutta verenpainetta ja pullistuneita fontanelleja, joihin liittyi mahdollisia päänsärkyoireita, näköhäiriöitä, mukaan lukien näön hämärtyminen, scotomata, diplopia tai pysyvä näönmenetys.
- Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tetrasykliineillä yleensä ja niitä voi esiintyä Lymesykliinin yhteydessä: dysfagia, ruokatorven tulehdus, ruokatorven haavaumat, haimatulehdus, hampaiden värjäytyminen, hepatiitti, maksan vajaatoiminta. Hampaiden dyskromiaa ja/tai kiilteen hypoplasiaa saattaa esiintyä, jos tuotetta annetaan alle 8-vuotiaille lapsille.
- Systeminen lupus erythematosus
- Haimatulehdus
- Hemolyyttistä anemiaa, eosinofiliaa ja muita hematologisia häiriöitä on raportoitu tetrasykliinihoidon yhteydessä.
- Tetrasykliinihoidon yhteydessä on raportoitu munuaisten ulkopuolista hyperatsotemiaa, joka liittyy antianaboliseen vaikutukseen ja joka voi voimistua diureettien kanssa.
- Kuten kaikkien antibioottien kohdalla, ei-herkkien organismien liikakasvu voi aiheuttaa kandidiaasia, pseudomembranoottista paksusuolitulehdusta (Clostridium Difficile liikakasvu), glossiitin, suutulehduksen, vaginiittien tai stafylokokin aiheuttamaa enterokolittiä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit myös ilmoittaa sivuvaikutuksista suoraan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA. Verkkosivusto [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

4.9 Yliannostus

Akuutti yliannostus on harvinainen antibioottien kanssa, eikä erityistä hoitoa ole.

Hallinto

Jos yliannostus tapahtuu, mahalaukun tyhjentämistä tulee harkita. Tarvittaessa on ryhdyttävä tukitoimenpiteisiin ja säilytettävä runsas neste saanti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antibakteeriset aineet systeemiseen käyttöön ATC-koodi: J01AA04

Vaikutusmekanismi

Tetrasykliinit vaikuttavat plasmassa ja kudoksissa saatavina olevina pitoisuuksina bakteriostaattisesti, ja tehoavat sekä solunsisäisiin että -ulkoisiin organismeihin. Niiden vaikutusmekanismi perustuu ribosomaalisen proteiinisynteesin estoon. Tetrasykliinit estävät bakteerin aminoasyyli-tRNA:n pääsyn mRNA-ribosomikompleksiin sitoutumalla ribosomin 30S-alayksikköön. Tämä estää aminohappojen lisäyksen kasvavaan peptidiketjuun proteiinisynteesissä. Hoitopitoisuuksina annettuina tetrasykliinien toksinen vaikutus rajoittuu bakteerisoluihin.

Niitä tarkkoja mekanismeja, joiden avulla tetrasykliinit vähentävät acne vulgariksen leesioita, ei ole saatu täysin selville. Vaikutus näyttäisi kuitenkin perustuvan osittain tetrasykliinien antibakteeriseen aktiivisuuteen. Suun kautta annossa tetrasykliinit estävät herkkien organismien (pääasiassa *Propionibacterium acnes*-bakteerin) kasvua ihon pinnalla ja pienentävät vapaiden rasvahappojen pitoisuutta talissa. Vapaiden rasvahappojen pitoisuuden pieneneminen talissa saattaa johtua epäsuorasti lipaasia tuottavien organismien estosta, joka muuttaa triglyseridit vapaiksi rasvahapoiksi, tai se saattaa johtua näiden organismien lipaasituotantoon suoraan kohdistuvasta vaikutuksesta. Vapaat rasvahapot aiheuttavat komedoja, ja niiden arvellaan olevan yksi tulehduksellisten leesioiden (kuten akneen liittyvien papuloiden, märkärakkuloiden, kyhmyjen, kystien) mahdollinen aiheuttaja. Muitakin mahdollisia mekanismeja näyttäisi olevan, koska acne vulgarisen kliininen paraneminen suun kautta otettavalla tetrasykliinihoidolla ei välttämättä vastaa ihon bakteeriflooran vähenemistä tai talin vapaiden rasvahappojen määrän vähenemistä.

Resistenssimekanismi

Propionibakteerien tetrasykliiniresistenssiin liittyy tavallisesti yksittäinen pistemutaatio 16S rRNA:ta koodaavassa geenissä. Tetrasykliinille resistentillä kliinisillä isolaateilla havaittiin sytosiini guaniinin paikalla asemassa, joka kuuluu *Eschericia coli* 1058 -kantaan. Ei ole näyttöä, että ribosomimutaatiot siirtyisivät propionibakteerien eri kantojen tai lajien välillä tai propionibakteerien ja muiden vaarattomien ihon bakteerien välillä.

Vesiliukoisille tetrasykliineille vastustuskykyiset propionibakteerien kannat ovat ristiresistentejä myös doksisykliinille, ja niiden herkkyys minosykliinille saattaa myös olla heikentynyt.

Raja-arvot

Voimassa olevissa EUCAST-taulukoissa ei ole raja-arvoja *Propionibacterium acnes*-bakteerille.

Hyväksytyin käyttöaiheen kannalta merkityksellisten lajien herkkyys tetrasykliinille

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset anaerobiset

Propionibacterium acnes (kliiniset isolaatit)*

****Vaikka resistenssi ihon propionibakteereille todettaisiin, hoito ei automaattisesti epäonnistu, koska kohdebakteerin resistenssi ei heikennä tetrasykliinien anti-inflammatorista aktiivisuutta .***

5.2 Farmakokineetiikka

Lymesykliini hydrolysoituu imeytyessään nopeasti aktiiviseksi tetrasykliiniksi ja muiksi, inaktiivisiksi aineiksi. Elimistöön nopeasti imeytyvällä sitoutumattomalla tetrasykliinillä saavutetaan hoitopitoisuus seerumissa (> 1 mikrog/ml) vähintään 12 tunniksi. Hoitopitoisuus seerumissa saavutetaan yhden tunnin

kuluessa lääkkeen ottamisesta, ja enimmäispitoisuus seerumissa (2–3 mikrog/ml) 2–3 tunnissa. Annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa pitoisuutta seerumissa 80 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei ole olemassa ei-kliniisiä tietoja, joilla olisi merkitystä lääkkeen määrääjälle, jotka täydentävät tämän valmisteyhteenvedon muihin kohtiin jo sisältyviä tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Piidioksidi, kolloidinen (Aerosil 200)
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate

Vesi

Erytrosiini (E127)

Kinoliinikehittäjä (E104)

Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiini (E132)

Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Rautaoksidi, musta (E172)

Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

12 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 28 tai 56 kapselia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Brown & Burk IR Limited
22 Northumberland Road,
Ballsbridge, Dublin 4,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29884

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.3.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.1.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.12.2023