

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lymecycline ratiopharm 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 408 mg lymesykliiniä, joka vastaa 300 mg tetrasykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kova liivatekapseli, koko 0, sininen kansi ja valkoinen kapselin runko-osa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lymesykliini on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikea-asteisen *acne vulgariksen* hoitoon (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

Käytössä on otettava huomioon bakteerilääkkeiden oikean käytön viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavallinen annos pitkäkestoisessa kohtalaisen tai vaikea-asteisen aknen hoidossa on 1 kapseli päivässä. Hoitoa on jatkettava ainakin 8 - 12 viikkoa. Antibioottien käyttöä on kuitenkin tärkeää rajoittaa niin, että käyttöaika on mahdollisimman lyhyt, ja niiden käyttö on lopetettava, jos tilan paraneminen hoitoa jatkamalla ei ole todennäköistä. Hoidon kesto ei saa ylittää 6 kuukautta.

Iäkkäät potilaat

Kuten muidenkaan tetrasykliinien kohdalla annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Lymecycline ratiopharmin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Yli 12-vuotiaille lapsille voidaan käyttää aikuisille tarkoitettua annosta.

Alle 8-vuotiaat lapset, ks. kohta 4.3.

Munuaisten vajaatoiminta

Tetrasykliinin erittymisnopeus pienenee munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, ja siksi normaali annos voi johtaa lääkeaineen kerääntymiseen. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla suositellaan pienentämään annosta ja mahdollisesti seuraamaan lääkkeen pitoisuutta seerumissa.

Antotapa

Kapselit otetaan pystyasennossa vähintään puolikkaan vesilasillisen kanssa, jotta riski ruokatorven ärsytykselle ja haavaumien synnylle olisi mahdollisimman pieni. Kapseli on otettava kevyen aterian yhteydessä, joka ei sisällä maitotuotteita.

4.3 Vasta-aiheet

Lymecycline ratiopharm on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin muulle tetrasykliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaat, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta
- alle 8-vuotiaat lapset, koska lääke saattaa aiheuttaa hampaiden pysyvää värjäytymistä ja kiillevaurioita
- raskaus ja imetys
- samanaikainen hoito suun kautta otettavilla retinoideilla ja käyttö yhdessä systeemisten retinoidien kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Laajakirjoisten antibioottien pitkäaikainen käyttö voi johtaa resistenttien organismien ja superinfektioiden syntyyn.

Mikro-organismeissa voi kehittyä tetrasykliinien välistä ristiresistenssiä, ja potilailla voi esiintyä ristiherkistymistä.

Tetrasykliinejä on määrättävä varoen potilaille, joilla on maksan toimintahäiriöitä, jottei lääkkeen kertyminen elimistöön johtaisi toksisuuden lisääntymiseen. Lääkepitoisuuden seuranta seerumista on tarpeen. Suuret tetrasykliiniannokset voivat olla hepatotoksisia. Jos samaan aikaan annetaan muita hepatotoksisia lääkeaineita, on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Tetrasykliinit voivat aiheuttaa valoherkkyysreaktioita, jotka ilmenevät ihon palamisena auringossa. Lymesykliinin kohdalla tämä on kuitenkin hyvin harvinaista. Potilaille on kerrottava reaktion mahdollisuudesta, ja heitä on kehotettava välttämään suoraa altistusta auringolle tai solariumvalolle. Hoito on lopetettava heti, jos eryteemaa tai epämukavuuden tunnetta iholla ilmenee.

Tämä lääke voi pahentaa systeemisen *lupus erythematosuksen* oireita.

Lääke voi aiheuttaa heikon neuromuskulaarisen salpauksen, joten valmistetta on käytettävä varoen *myasthenia graviksesta* kärsivillä potilailla.

Tetrasykliinejä imeytyy jonkin verran kehittyviin luihin ja hampaisiin, ja ne voivat aiheuttaa hampaisiin laikkuja ja kiillehypoplasiaa.

Tetrasykliinejä on annettava erityisen varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jottei lääkkeen kertyminen elimistöön johtaisi toksisuuden lisääntymiseen. Annosta voi olla tarpeen pienentää. Suuret tetrasykliiniannokset voivat olla nefrotoksisia.

*Clostridium difficile*n aiheuttamaa ripulia/pseudomembranoottista koliittia voi esiintyä. Jos potilaalla ilmenee ripulia, hänen tilaansa on siksi seurattava huolellisesti.

Tetrasykliinihoidon aikana vauvoilla on raportoitu pullistuvia aukileita ja aikuisilla hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua. Hoito on lopetettava, jos kallonsisäisen paineen noususta on viitteitä lymesykliinihoidon aikana.

Lymesykliini on tarkoitettu kohtalaisen *acne vulgariksen* hoitoon vain tilanteissa, joissa paikallisesti iholle annosteltavat lääkevalmisteet eivät tehoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tetrasykliinien imeytymiseen voi vaikuttaa kalsiumin, alumiinin, didanosiin, magnesiumin, vismutti- ja sinkkisuolojen, antasidien, vismuttia sisältävien mahahaavalääkkeiden, rautavalmisteiden ja kinapriilin samanaikainen käyttö.

Seuraavia yhdistelmiä on vältettävä:

- Antasidit: Kaksi- tai kolmiarvoisia kationeja sisältävät antasidit muodostavat tetrasykliinien kanssa kelaattiyhdisteitä, mikä heikentää imeytymistä. Natriumbikarbonaatin on raportoitu estävän tetrasykliinien imeytymistä pH-muutosten vuoksi.
- Kinapriili: Kinapriilitabletit sisältävät magnesiumia, joka muodostaa tetrasykliinien kanssa kelaattiyhdisteitä, mikä heikentää imeytymistä.
- Didanosiiini: Tablettimuodossa oleva didanosiiini sisältää kolmiarvoisia kationeja, jotka muodostavat tetrasykliinin kanssa kelaattiyhdisteitä, mikä heikentää imeytymistä. Kokeellisia tutkimuksia ei kuitenkaan ole.
- Systeemiset retinoidit, mukaan lukien suun kautta otettavat retinoidit ja A-vitamiini (yli 10 000 IU/vrk): Tavallista suurempi riski hyvänlaatuiselle kallonsisäisen paineen nousulle.
- Diureetit: Yhteiskäyttöön liittyy riski veren ureatypen nousulle.

Haittavaikutuksia on raportoitu tetrasykliinihoidon aikana, kun samaan aikaan on käytetty litiumia; litiumin ja tetrasykliinien välinen yhteisvaikutus on tunnettu. Erityisesti lymesykliinin käyttö yhdessä litiumin kanssa voi suurentaa seerumin litiumpitoisuutta.

Yhdistelmät, joiden yhteydessä suositellaan annoksen muuttamista:

- Sinkki, kalsium, rauta, sukralfaatti: Yhteiskäyttö heikentää tetrasykliinien imeytymistä. Näitä valmisteita ei saa ottaa 2 - 3 tuntiin ennen tai jälkeen lymesykliinikapselien ottamista.
- Antikoagulantit: Suun kautta otettavien kumariiniantikoagulanttien vaikutus voi tehostua, jos niitä käytetään samanaikaisesti tetrasykliinien kanssa, mikä lisää verenvuodon riskiä.

Lymesykliini voi aiheuttaa virheellisesti positiivisia virtsan glukoosimäärityksiä. Se voi häiritä myös virtsan katekoliamiinien fluorometristä määritystä, ja voi siten aiheuttaa virheellisesti kohonneita arvoja (Hingertyn menetelmä).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tetrasykliinit läpäisevät istukan.

Tetrasykliinit imeytyvät selektiivisesti kehitysvaiheessa oleviin luihin ja hampaisiin, ja ne voivat aiheuttaa hampaisiin laukkuja ja kiilteen hypoplasiaa. Raskaana olevien naisten ei siksi pidä käyttää lymesykliiniä (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tetrasykliinit kulkeutuvat äidinmaitoon. Siksi imettävien äitien ei pidä käyttää lymesykliiniä (vauvan hampaiden kiilteen hypoplasian tai hampaiden värivirheiden riski) (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Lymesykliinin vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei tunneta. Rotissa tetrasykliinit aiheuttivat kivesten, lisäkivesten ja rakkularauhasten painonlaskua. Lisäksi havaittiin sperman liikkuvuuden heikentymistä, elävien siittiösolujen määrän vähenemistä ja muutoksia kivesten histopatologiassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut lymesykliinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat erilaiset ruoansulatuselimistön häiriöt, kuten pahoinvointi, vatsakipu ja ripuli (näitä oireita voi lievittää ottamalla kapselit aterian yhteydessä), sekä hermostolliset häiriöt, kuten päänsärky.

Vakavimmat lymesykliinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat Stevens-Johnsonin oireyhtymä, anafylaktinen reaktio, angioneuroottinen edeema ja kallonsisäisen paineen nousu.

Luokittelussa käytetään seuraavia esiintymistiheyksiä:

yleinen	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
veri ja imukudos	tuntematon	neutropenia trombosytopenia
immuunijärjestelmä	tuntematon	anafylaktinen reaktio yliherkkyys nokkosihottuma angioneuroottinen edeema
psykkiset häiriöt	tuntematon	masennus painajaiset
hermosto	yleinen	*päänsärky
	tuntematon	heitehuimaus **kallonsisäisen paineen nousu
silmit	tuntematon	*näköhäiriöt
ruoansulatuselimistö	yleinen	pahoinvointi vatsakipu ripuli
	tuntematon	ylävatsakipu kielitulehdus oksentelu suolitulehdus
maksa ja sappi	tuntematon	keltatauti hepatiitti
iho ja ihonalainen kudos	tuntematon	erytematoottinen ihottuma valoherkkyys kutina Stevens-Johnsonin oireyhtymä
yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	tuntematon	kuume
tutkimukset	tuntematon	transaminaasien lisääntyminen

		veren alkalisen fosfataasin (AFOS) nousu veren bilirubiinipitoisuuden nousu
--	--	--

* Kliinisten oireiden, kuten näköhäiriöiden tai päänsäryn, esiintyminen antaa aiheutta tutkia kallonsisäisen paineen nousun mahdollisuutta.

** Hoito on keskeytettävä, jos kallonsisäisen paineen nousua epäillään lymesykliinihoidon aikana.

Yleiset tetrasykliinien käyttöön liitetyt haittatapahtumat

Hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua ja vauvojen aukileen pullistumista on raportoitu tetrasykliinihoitojen yhteydessä. Mahdollisia oireita ovat päänsärky ja näköhäiriöt, mukaan lukien näön hämärtyminen, pälvisokeus, kaksoiskuvat tai pysyvä näön menetys.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tetrasykliinien käytön yhteydessä, ja niitä voi esiintyä myös lymesykliinihoidon yhteydessä.

Dysfagia, ruokatorvitulehdus, ruokatorven haavaumat, haimatulehdus, hampaiden värjäymät, maksan vajaatoiminta, systeeminen *lupus erythematosus*.

Hampaiden värivirheitä ja/tai kiilteen hypoplasiaa voi esiintyä, jos tuotetta annetaan alle 8-vuotiaille lapsille.

Hemolyyttistä anemiaa, eosinofiliaa ja muita hematologisia häiriöitä on raportoitu tetrasykliinihoitojen yhteydessä.

Antianaboliseen vaikutukseen liittyvää ekstrarenaalista hyperatsotemiaa on raportoitu tetrasykliinien käytön yhteydessä. Diureetit voivat lisätä tätä vaikutusta.

Kuten kaikkien antibioottien käytön yhteydessä, epäherkkien organismien liikakasvu voi aiheuttaa kandidiaasin, pseudomembranoottisen koliitin (*Clostridium difficile* liikakasvu), kielitulehduksen, suutulehduksen, emätintulehduksen tai stafylokokkien aiheuttaman suolitulehduksen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eriyistä hoitoa ei ole, mutta vatsahuuhtelu on tehtävä mahdollisimman pian. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa, ja runsasta nesteytystä on ylläpidettävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tetrasykliinit, ATC-koodi: J01AA04

Vaikutusmekanismi

Tetrasykliinit vaikuttavat bakteriostaattisesti hoitoannoksin saavutettavina plasma- ja kudospitoisuuksina, ja ne tehoavat solun sisäisiin ja solun ulkoisiin organismeihin. Niiden vaikutusmekanismi perustuu ribosomien proteiinisynteesin estoon. Tetrasykliinit estävät bakteerien aminoasyyli-tRNA:n pääsyn mRNA-

ribosomikompleksiin sitoutumalla ribosomin 30S-alayksikköön, estäen näin aminohappojen lisäämisen proteiinisynteesissä kasvavaan peptidiketjuun. Hoitoannoksien saavutettavien pitoisuuksien toksiset vaikutukset rajoittuvat bakteerisoluihin. Tarkkaa mekanismia, jolla tetrasykliinit vähentävät *acne vulgariksen* oireita, ei ole täysin selvitetty. Vaikutus näyttää kuitenkin johtuvan osin lääkevalmisteen antibakteerisesta vaikutuksesta. Suun kautta annettavat tetrasykliinit estävät herkkien organismien (pääasiassa *Propionibacterium acnes*) kasvun ihon pinnalla ja pienentävät talissa olevien vapaiden rasvahappojen pitoisuutta. Vapaiden rasvahappojen määrän väheneminen talissa voi olla epäsuora tulos triglyseridejä vapaiksi rasvahapoiksi muuntavien, lipaasia tuottavien organismien toiminnan estosta, tai suora tulos lääkkeiden vaikutuksesta em. organismien lipaasituotantoon. Vapaat rasvahapot ovat komedogeenisiä ja niiden uskotaan olevan mahdollinen tulehduksellisten leesiodien (kuten akneen liittyvien näppyöiden, märkivien rakkuloiden, nystyjen ja rakkuloiden) aiheuttaja. Tetrasykliinien vaikutuksen taustalla näyttää kuitenkin olevan myös muita mekanismeja, sillä *acne vulgariksen* kliininen paraneminen suun kautta otettavalla tetrasykliinihoidolla ei välttämättä vastaa ihon bakteeriflooran pienenemistä tai talissa olevien vapaiden rasvahappojen pitoisuuden laskua.

Resistenssimekanismi

Propionibakteereilla tetrasykliiniresistenssiin liittyy yleensä yksipistemutaatio 16S rRNA:ta koodaavassa geenissä. Tetrasykliinille resistenteistä kliinisistä isolaateista löydettiin mutaatio, jossa guaniini oli vaihtunut sytosiiniksi, vastaten *Escherichia coli* -bakteerin mutaatiota emäksessä 1058. Ei ole olemassa todisteita siitä, että ribosomien mutaatioita voisi siirtyä propionibakteerien eri kantojen tai lajien välillä, tai propionibakteerien ja muiden iholla elävien mikrobien välillä.

Tetrasykliiniresistenssiin liittyy resistenssitekijöiden siirtymistä (siirtyvät DNA-jaksot) sekä stafylokokki-että korynebakteerien osalta. Nämä tekijät voivat mahdollisesti siirtyä eri lajien ja jopa eri bakteerisukujen välillä.

Yhdenkään kolmen em. bakteerisuvun osalta makrolidi-linkosamidi-streptogramiini-ryhmän antibioottien ristiresistenssiriskiä ei voida pois sulkea.

Hydrofiilisille tetrasykliineille resistentit propionibakteerikannat ovat ristiresistenttejä doksisykliinille ja niiden herkkyys minosykliinille voi myös olla alentunut.

Raja-arvot

Raja-arvoja ei ole lueteltu *Propionibacterium acnes* -bakteerille tämän hetkisissä EUCAST:n taulukoissa.

Hyväksytyyn käyttöaiheen kannalta relevanttien lajien herkkyys tetrasykliineille

<i>Yleisesti herkäät lajit</i>
Grampositiiviset anaerobit
<i>Propionibacterium acnes</i> (kliiniset isolaatit)*

* *Vaikka iholla elävissä propionibakteereissa todettaisiinkin resistenssiä, tämä ei automaattisesti tarkoita, että hoito epäonnistuisi, sillä kohdebakteerien resistenssi ei vaaranna tetrasykliinien anti-inflammatorista vaikutusta.*

5.2 Farmakokineetiikka

Lymesykliini hydrolysoituu imeytymisen aikana nopeasti aktiiviseksi tetrasykliiniksi ja muiksi ei-aktiivisiksi ainesosiksi. Vapaa tetrasykliini, joka imeytyy nopeasti, näkyy seerumissa terapeuttisena pitoisuutena (> 1 mikrogramma/ml) ainakin 12 tunnin ajan. Terapeuttinen pitoisuus seerumissa saavutetaan yhden tunnin sisällä, ja huippupitoisuus (2 - 3 mikrogrammaa/ml) saavutetaan noin 2 - 3 tunnin kuluttua. Annoksen kaksinkertaistaminen nostaa pitoisuutta seerumissa 80 %:lla.

Lymesykliinin puoliintumisaika seerumissa on noin 10 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Muita kuin tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa annettuja, lääkkeen määrääjän kannalta olennaisia prekliinisiä tietoja ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

kolloidinen hydratoitu piidioksidi
magnesiumstearaatti

Kapselin runko-osa:
titaanidioksidi (E 171)
liivate

Kapselin kuori:
indigokarmiini (E132)
musta rautaoksidi (E172)
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E172)
liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

15 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus
Läpipainopakkaus: 16, 20, 21, 28, 56 ja 100 kovaa kapselia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30471

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lymecycline ratiopharm 300 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 408 mg lymecyklin motsvarande 300 mg tetracyklin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

Hård gelatinkapsel av storlek 0 med blå ovandel och vit underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lymecyklin är avsett för behandling av måttlig till svår *acne vulgaris* (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer om korrekt användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vanlig dos vid långtidsbehandling av måttlig till svår akne är en kapsel per dag. Behandlingen ska pågå i minst 8 till 12 veckor. Det är dock viktigt att begränsa användningen av antibiotika till kortast möjliga tid och att avbryta användningen när ytterligare förbättring inte är trolig. Behandlingen ska inte pågå mer än 6 månader.

Äldre

Liksom för andra tetracykliner krävs ingen särskild dosjustering.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Lymecycline ratiopharm för barn under 12 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Barn över 12 år kan ges vuxendos.

För barn under 8 år, se avsnitt 4.3.

Nedsatt njurfunktion

Tetracyklin utsöndras långsammare vid nedsatt njurfunktion och normal dosering kan därför leda till ackumulering. Vid nedsatt njurfunktion rekommenderas dossänkning och eventuellt kontroll av serumnivåer.

Administreringssätt

Kapseln ska tas med minst ett halvt glas vatten i en upprätt position för att minska risken för irritation och sår i matstrupen. Läkemedlet ska tas i samband med en lätt måltid som inte innehåller mejeriprodukter.

4.3 Kontraindikationer

Lymecycline ratiopharm är kontraindicerat vid

- överkänslighet mot den aktiva substansen, något annat tetracyklin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- grav njurfunktionsnedsättning
- barn under 8 år på grund av risken för permanent missfärgning av tänder och emaljhypoplasi
- graviditet och amning
- samtidig behandling med orala retinoider och användning i samband med systemiska retinoider (se avsnitt 4.5 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Långvarig användning av bredspektrumantibiotika kan leda till utveckling av resistenta organismer och superinfektioner.

Hos mikroorganismer kan korsresistens mellan tetracykliner utvecklas och patienterna kan uppvisa korsensibilisering.

Tetracykliner ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av risken för ackumulation med åtföljande ökad toxicitet. Noggrann kontroll av doseringen baserad på serumnivåer krävs. Höga doser av tetracykliner kan vara levertoxiska och särskild försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av andra levertoxiska läkemedel.

Tetracykliner kan orsaka fotosensitivitetsreaktioner, manifesterade som kraftig solbränna; dock har endast mycket sällsynta fall rapporterats med lymecyklin. Patienten ska informeras om risken för denna reaktion och uppmanas att undvika direkt exponering för naturligt och artificiellt solljus samt informeras om att behandlingen ska avbrytas omedelbart vid tecken på hudrodnad eller obehagskänslor i huden.

Detta läkemedel kan orsaka exacerbation av symtomen vid systemisk *lupus erythematosus*.

Läkemedlet kan orsaka svag neuromuskulär blockad och ska därför användas med försiktighet vid *myasthenia gravis*.

Tetracykliner inlagras i viss grad i växande skelett och tänder och kan orsaka missfärgning och emaljhypoplasi.

Tetracykliner ska endast administreras med särskild försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion med tanke på risken för ackumulation med åtföljande ökad toxicitet. Dosen kan behöva sänkas. Höga doser av tetracykliner kan vara njurtoxiska.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* förekommer. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Buktande fontaneller hos spädbarn och benign intrakraniell hypertoni hos vuxna har rapporterats under behandling med tetracykliner. Behandlingen ska därför avbrytas vid tecken på ökat intrakraniellt tryck under behandling med lymecyklin.

Vid måttlig *acne vulgaris* är lymecyklin indicerat endast om lokalbehandling på huden inte har effekt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Absorptionen av tetracyklin kan påverkas av samtidig administrering av kalcium, aluminium, didanosin, magnesium, vismut- och zinksalter, antacida, vismutinnehållande ulcusläkemedel, järnpreparat och kinapril.

Följande kombinationer ska undvikas:

- Antacida: Antacida innehållande två- eller trevärda katjoner bildar kelatkomplex med tetracykliner, vilket leder till minskad absorption. Natriumbikarbonat har rapporterats hämma absorptionen av tetracykliner på grund av förändrat pH.
- Kinapril: Kinapriltablett innehåller magnesium som bildar kelatkomplex med tetracykliner, vilket leder till minskad absorption.
- Didanosin: Didanosin i tablettform innehåller trevärda katjoner som bildar kelatkomplex med tetracykliner, vilket leder till minskad absorption. Det har emellertid inte gjorts några experimentella studier.
- Systemiska retinoider, inklusive orala retinoider och vitamin A (mer än 10 000 IE/dag): Ökad risk för benign intrakraniell hypertoni.
- Diuretika: Förenat med förhöjda blodhalter av ureakväve.

Biverkningar har rapporterats i samband med tetracyklinbehandlingar där patienten samtidigt använt litium. Det föreligger en känd interaktion mellan tetracykliner och litium. Särskilt lymecyklin i kombination med litium kan leda till ökade litiumhalter i serum.

Kombinationer där dosjustering rekommenderas:

- Zink, kalcium, järn, sukralfat: Vid samtidig behandling minskar absorptionen av tetracykliner. Dessa substanser ska inte tas inom två till tre timmar före eller efter intag av lymecyklinkapslar.
- Antikoagulantia: En ökad effekt av orala antikoagulantia av kumarintyp kan förekomma med tetracykliner som ökar risken för blödning.

Lymecyklin kan orsaka falskt positivt resultat vid bestämning av uringlukos. Det kan också påverka fluorometrisk bestämning av katekolaminer i urin och leda till falskt förhöjda värden (Hingertys metod).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tetracykliner passerar placenta.

Tetracykliner inlagras selektivt i växande skelett och tänder och kan orsaka missfärgningar på tänder och emaljhypoplasi. Lymecyklin ska därför inte ges till gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning

Tetracykliner utsöndras i bröstmjolk. Lymecyklin ska därför inte ges till ammande kvinnor (risk för emaljhypoplasi eller missfärgningar på tänderna hos spädbarnet) (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Lymecyklins effekt på människans fertilitet är okänd. Hos råtta ledde tetracyklin till att testiklarnas, bitestiklarnas och sädesblåsornas vikt minskade. Dessutom noterades nedsatt rörlighet hos spermier, minskad andel levande spermier och histopatologiska förändringar i testiklarna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande läkemedlets eventuella effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som har rapporterats med högst frekvens vid behandling med lymecyklin är olika rubbningar i magtarmkanalen, såsom illamående, buksmärta och diarré (dessa symtom kan lindras genom att kapslarna tas med en måltid), samt påverkan på nervsystemet, såsom huvudvärk.

De allvarligaste biverkningar som har rapporterats vid behandling med lymecyklin är Stevens-Johnsons syndrom, anafylaktiska reaktioner, angioneurotiskt ödem och förhöjt intrakraniellt tryck.

Frekvenserna definieras enligt följande:

vanliga $(\geq 1/100, < 1/10)$
 ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
blodet och lymfsystemet	ingen känd frekvens	neutropeni trombocytopeni
immunsystemet	ingen känd frekvens	anafylaktisk reaktion överkänslighet urtikaria angioneurotiskt ödem
psykiska störningar	ingen känd frekvens	depression mardrömmar
centrala och perifera nervsystemet	vanliga	*huvudvärk
	ingen känd frekvens	yrsel **intrakraniell hypertension
ögon	ingen känd frekvens	*synstörning
magtarmkanalen	vanliga	illamående buksmärta diarré
	ingen känd frekvens	epigastralgi glossit kräkningar enterokolit
lever och gallvägar	ingen känd frekvens	gulsot hepatit
hud och subkutan vävnad	ingen känd frekvens	erytematöst utslag fotosensitivitet pruritus Stevens-Johnsons syndrom
allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	ingen känd frekvens	pyrexia
undersökningar	ingen känd frekvens	förhöjda transaminaser förhöjd blodhalt av alkaliskt fosfat (AFOS) förhöjd blodhalt av bilirubin

* Förekomsten av kliniska symtom som t.ex. synstörningar eller huvudvärk utgör skäl för undersökning av eventuell intrakraniell hyperti.

** Behandlingen ska avbrytas om ökat intrakraniellt tryck misstänks under behandling med lymecyklin.)

Allmänna biverkningar av tetracykliner:

Tetracykliner har rapporterats vara förenade med benign intrakraniell hypertoni och buktande fontaneller hos spädbarn med möjliga symtom som huvudvärk och synstörningar, inklusive dimsyn, skotom, diplopi eller permanent synnedsättning.

Följande biverkningar har rapporterats med tetracykliner och dessa kan också förekomma med lymecyklin: dysfagi, esofagit, esofageal ulceration, pankreatit, dental missfärgning, leversvikt, systemisk *lupus erythematosus*.

Missfärgning av tänder och/eller emaljhypoplasi kan förekomma om läkemedlet administreras till barn under 8 års ålder.

Hemolytisk anemi, eosinofili och andra hematologiska sjukdomar har blivit rapporterade vid tetracyklinbruk.

Extrarenal hyperazotemi kopplat till en anti-anabolisk effekt vilken kan intensifieras vid samtidigt bruk av diuretika har blivit rapporterat vid bruk av tetracykliner.

Liksom med alla antibiotika kan överväxt av icke känsliga organismer orsaka candidiasis, pseudomembranös kolit (överväxt av *Clostridium difficile*), glossit, stomatit, vaginit eller stafylokockorsakad enterokolit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling, men ventrikelsköljning bör utföras snarast möjligt. Behandlingen bör vara symptomatisk och understödande, och ett stort intag av vätska ska upprätthållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tetracykliner

ATC-kod: J01AA04

Verkningsmekanism

Tetracykliner har bakteriostatisk effekt vid de tillgängliga plasma- och vävnadskoncentrationerna och är effektiva mot intracellulära och extracellulära organismer. Verkningsmekanismen bygger på en hämning av den ribosomala proteinsyntesen. Tetracykliner blockerar det bakteriella aminoacyl-tRNA:ts åtkomst till mRNA-ribosomkomplexet genom att binda till ribosomens 30S-enhet och därigenom förhindra tillägg av aminosyror till den växande peptidkedjan i proteinsyntesen. Vid terapeutiskt uppnåbara koncentrationer är de toxiska effekterna begränsade till bakteriecellerna. Den exakta mekanismen varmed tetracykliner minskar lesionerna vid *acne vulgaris* är inte helt klarlagd, men effekten förefaller delvis bero på läkemedlets antibakteriella verkan. Efter oral administrering hämmar tetracyklinerna tillväxten av känsliga organismer (främst *Propionibacterium acnes*) på huden och minskar koncentrationen av fria fettsyror i talg. Minskningen av fria fettsyror i talg kan vara ett indirekt resultat av en hämning av sådana lipasproducerande organismer som omvandlar triglycerider till fria fettsyror, eller ett direkt resultat av en störd lipasproduktion hos dessa organismer. Fria fettsyror är komedogena och anses vara en möjlig orsak till de inflammatoriska

aknelesionerna, t.ex. papler, pustler, noduli, cystor. Andra mekanismer förefaller emellertid också vara involverade, eftersom en klinisk förbättring av *acne vulgaris* med oralt tetracyklin inte nödvändigtvis korresponderar med en reducering av hudens bakterieflora eller en sänkt halt av fria fettsyror i talg.

Resistensmekanism

Tetracyklinresistens hos propionibakterier är vanligen associerad med en enpunktsmutation i genen som kodar 16S rRNA. Kliniska isolat som var resistenta mot tetracyklin konstaterades ha cytosin istället för guanin vid en position som matchar *Escherichia coli*-basen 1058. Det finns ingen evidens för att ribosommutationer skulle kunna överföras mellan olika stammar eller arter av propionibakterier eller mellan propionibakterier och andra mikrober som lever på huden.

Resistens mot tetracykliner är associerad med mobila resistensdeterminanter (överförbara DNA-segment) hos både stafylokocker och koryneforma bakterier. Dessa determinanter är potentiellt överförbara mellan olika arter och även olika släkten av bakterier.

Hos samtliga tre ovannämnda bakteriesläkten kan korsresistens med antibiotikagruppen makrolider-linkosamider-streptograminer inte uteslutas.

Stammar av propionibakterier som är resistenta mot hydrofila tetracykliner är korsresistenta mot doxycyklin och kan möjligen också uppvisa minskad känslighet för minocyklin.

Brytpunkter

Inga brytpunkter är listade för *Propionibacterium acnes* i aktuella EUCAST-tabeller.

Känsligheten för tetracykliner hos arter som är relevanta för den godkända indikationen:

Vanligen känsliga arter
Grampositiva anaeroba
<i>Propionibacterium acnes</i> (kliniska isolat)*

*Även om resistens mot kutana propionibakterier skulle påvisas, innebär detta inte automatiskt behandlingssvikt eftersom tetracyklinernas antiinflammatoriska verkan inte påverkas av resistens hos målbakterierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Under absorptionsfasen hydrolyseras lymecyklin snabbt till aktivt tetracyklin och andra, inaktiva beståndsdelar. Fritt tetracyklin, som absorberas snabbt, ger terapeutiska serumkoncentrationer (> 1 mikrogram/ml) i minst 12 timmar. Terapeutiska serumkoncentrationer uppnås inom en timme och maximala serumkoncentrationer (2 - 3 mikrogram/ml) uppnås inom 2 - 3 timmar. En fördubbling av dosen ökar serumkoncentrationen med 80 %.

Lymecyklins halveringstid i serum är cirka 10 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga icke-kliniska data av betydelse för förskrivaren utöver dem som beskrivs i andra avsnitt av denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

kolloidal hydratiserad kiseldioxid
magnesiumstearat

Kapselns underdel:

titandioxid (E171)

gelatin

Kapselns ovandel:

indigokarmin (E132)

svart järnoxid (E172)

titandioxid (E171)

gul järnoxid (E172)

gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

15 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blister.

Blisterförpackningar på 16, 20, 21, 28, 56 och 100 kapslar, hårda.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30471

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.12.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 22.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.10.2022