

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. Kapseli on otettava kevyen aterian yhteydessä, joka ei sisällä maitotuotteita.

4.3 Vasta-aiheet

Lymecycline ratiopharm on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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.

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, didanosiinin, magnesiumin, vismutti- ja sinkkisuolojen, antasidien, vismuttia sisältävien mahahaavalääkkeiden, rautavalmisteiden ja kinapriilin samanaikainen käyttö.

Seuraavia yhdistelmiä on siksi 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 tetrasykliinien kanssa kelaattiyhdisteitä, mikä heikentää imeytymistä. Kokeellisia tutkimuksia ei kuitenkaan ole.

Yhdistelmät, joiden yhteydessä suositellaan annoksen muuttamista:

Sinkki, kalsium, rauta: Yhteiskäyttö heikentää tetrasykliinien imeytymistä.

Näitä valmisteita ei saa ottaa 2 - 3 tuntiin ennen tai jälkeen lymesykliinikapselien ottamista.

Systeemisten retinoidien, kuten suun kautta otettavien retinoidien, samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä tämä saattaa lisätä riskiä hyvänlaatuiselle kallonsisäisen paineen nousulle. Antikoagulanttien vaikutus voi tehostua, jos niitä käytetään samanaikaisesti tetrasykliinien kanssa. Diureettien samanaikaista käyttöä on vältettävä niihin liittyvän veren ureatyyppipitoisuuden nousun vuoksi.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tetrasykliineillä ei ole raportoitu eläinalkioiden/-sikiöiden kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia.

Tetrasykliinit läpäisevät istukan.

Tetrasykliinit imeytyvät selektiivisesti kehitysvaiheessa oleviin luihin ja hampaisiin, ja ne voivat aiheuttaa hampaisiin laikkuja 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 ruuansulatuselimistön häiriöt, kuten pahoinvointi, vatsakipu ja ripuli, 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 |
| Hermosto | Yleinen | Päänsärky |
| | Tuntematon | Heitehuimaus *Kallonsisäisen paineen nousu |
| Silmät | Tuntematon | Näköhäiriöt |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Pahoinvointi Vatsakipu Ripuli |
| | Tuntematon | Ylävatsakipu Kielitulehdus Oksentelu Suolitulehdus |
| Maksa ja sappi | Tuntematon | Keltatauti |
| 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 |

* (Huom.: Kliinisten oireiden, kuten näköhäiriöiden tai päänsäryn, esiintyminen antaa aihetta tutkia kallonsisäisen paineen nousun mahdollisuutta. Hoito on keskeytettävä, jos kohonnutta kallonsisäistä painetta 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, hepatiitti, maksan vajaatoiminta.

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

Kuten kaikkien antibioottien käytön yhteydessä, epäherkkien organismien liikakasvu voi aiheuttaa kandidiaasin, pseudomembranoottisen koliitin (*Clostridium difficile* liikakasvu), kielitulehduksen, 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 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

Erityistä 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. Hoitoannoksin 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 leesioiden (kuten akneen liittyvien näppylöiden, 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 sytosiiniin, 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 käyttöaiheeseen kannalta relevanttien lajien herkkyys tetrasykliineille

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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 pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus

Läpipainopakkaus: 16, 20, 21, 28, 56 ja 100 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

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 30471

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.7.2018