

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lymecycline Actavis 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. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Hård gelatinkapsel av storlek 0, 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 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 ackumulation. Vid nedsatt njurfunktion rekommenderas dossänkning och eventuellt kontroll av serumnivåer.

Administreringsätt

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 Actavis 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 hos patienter korsensibilisering.

Tetracykliner ska endast 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 stor 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 vid första tecken på hudrodnad eller hudbesvär.

Kan orsaka exacerbationer av systemisk lupus erythematosus.

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 stor 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 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, bismut och zinksalter, antacida, bismut-innehållande ulcusläkande medel, 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: Kinapriltabletter 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.

Vissa biverkningar har rapporterats vid användning av tetracyklinbehandling i kombination med litium; en interaktion mellan litium och tetracyklinklassen är en erkänd interaktion. Specifikt kan en kombination av lymecyklin och litium orsaka en ökning av litiumnivåerna 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 snabbt placenta.

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

Amning

Tetracykliner distribueras till mjölk. Lymecyklin ska därför inte ges till ammande kvinnor (risk för emaljhypoplasi eller dental dyskromi hos spädbarnet) (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Lymecyklins effekt på människans fertilitet är okänd. Hos råttor 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 har utförts.

4.8 Biverkningar

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

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

Frekvenserna definieras enligt följande:

Vanliga (≥1/100, <1/10)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	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 Buksmärtor Diarré
	Ingen känd frekvens	Epigastralgi Glossit Kräkning 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 Förhöjd blodhalt av bilirubin

*Förekomsten av kliniska symtom i form av synstörningar eller huvudvärk ökar sannolikheten för diagnosen intrakraniell hypertoni.

**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 i form av huvudvärk, synstörningar, inklusive dimsyn, skotom, diplopi eller permanent synnedsättning.

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

Dental dyskromi 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.

Extra-renal 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling men ventrikelsköljning bör utföras snarast möjligt. Understödjande åtgärder bör sättas in efter behov och stort intag av vätska 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 hämning av ribosomal proteinsyntes. Tetracykliner blockerar bakteriellt aminoacyl-tRNA:s 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 deras toxiska effekt på bakteriecellerna begränsad.

De exakta mekanismer varmed tetracykliner minskar lesionerna vid *acne vulgaris* är inte helt klarlagda men effekten förefaller delvis bero på läkemedlets antibakteriella verkan. Efter oral administrering hämmar läkemedlet växten 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 hämning av lipasproducerande organismer som omvandlar triglycerider till fria fettsyror eller ett direkt resultat av 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 klinisk förbättring av *acne vulgaris* med oralt tetracyklin inte nödvändigtvis korresponderar med en reduktion av hudens bakterieflora eller 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 kan överföras mellan olika stammar eller arter av propionibakterier eller mellan propionibakterier och andra hudbakterier som lever i kommensialism.

Resistens mot tetracykliner är associerad med mobila resistensdeterminanter hos både stafylokokker och koryneforma bakterier. Dessa determinanter är potentiellt överförbara mellan olika arter och även olika släkten av bakterier.

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

Stammar av propionibakterier som är resistenta mot de hydrofila tetracyklinerna är korsresistenta mot doxycyklin och kan uppvisa minskad känslighet för minocyklin men behöver inte göra det.

Brytpunkter

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Under absorption hydrolyseras lymecyklin snabbt till aktivt tetracyklin och andra, inaktiva, beståndsdelar. Fritt tetracyklin, som absorberas snabbt, ger terapeutiska serumkoncentrationer (>1mikrogram/ml) i minst 12 timmar. Terapeutiska serumkoncentrationer uppnås inom en timme och maximala serumkoncentrationer (2-3 mikrogram/ml) uppnås inom 2-3 timmar. 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 produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kiseldioxid, kolloidal, hydratiserad
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

Al/Al-blister.

Blister: 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

Actavis Group PTC ehf

Dalshraun 1

Hafnarfjörður

Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 47538

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-12-14/2017-11-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-31