

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lymelysal 300 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 408 mg lymecyklin motsvarande 300 mg tetracyklin.

Hjälpämne med känd effekt: tartrazin 0,07 mg/kapsel

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Hård gelatinkapsel med scharlakansröd ovandel, gul underdel, längd 21 mm, innehållande ett gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lymelysal är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn från 12 års ålder:

- Måttlig till svår acne vulgaris.
- Akut exacerbation av kronisk bronkit.
- Pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* eller *Chlamydia pneumoniae*.
- Urogenitala infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis*.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Normal dosering för långtidsbehandling av måttlig till svår acne vulgaris är 1 kapsel (300 mg) dagligen. Behandlingen ska pågå i minst 8 till 12 veckor men det är viktigt att begränsa användningen av antibiotika till kortast möjliga period och att avbryta användningen när ytterligare förbättring inte är sannolik. Behandlingen ska inte pågå längre än 6 månader.

För andra infektioner är normal dosering 1 kapsel (300 mg) två gånger dagligen.

Äldre

Liksom för andra tetracykliner krävs ingen särskild dosjustering.

Nedsatt njurfunktion

Tetracyklin utsöndras långsammare vid nedsatt njurfunktion och normal dosering kan således medföra ackumulering. Vid nedsatt njurfunktion rekommenderas sänkt dos och eventuellt kontroll av serumnivåer. Lymecklin är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Används med försiktighet; risk för ackumulering med ökad toxicitet (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Lymecklin är kontraindicerat hos barn under 12 år (se avsnitt 4.3). Barn och ungdomar över 12 år kan ges vuxendosen.

Administreringssätt:

För oral administrering. Kapslarna ska tas med minst ett halvt glas vatten i upprätt ställning. Av tolerabilitetsskäl rekommenderas att kapslarna tas med en lätt måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med gravt nedsatt njurfunktion.
- Barn yngre än 12 år.
- Graviditet och amning.
- Samtidig behandling med orala retinoider och vitamin A (mer än 10 000 IE/dag) och användning tillsammans med systemiska retinoider (se avsnitt 4.5 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Barn under 12 år bör endast behandlas med lymecklin på sträng indikation, på grund av inlagring i det växande skelettet samt risk för emaljhypoplasi.

Bakteriell resistens

Långvarig användning av antibiotika kan leda till uppkomst av resistenta organismer och superinfektioner.

Korsresistens mellan tetracykliner kan utvecklas hos mikroorganismer och, på samma sätt, korsensibilisering hos patienter.

Diarré/Pseudomembranös kolit

Clostridium difficile-associerad diarré och pseudomembranös kolit har rapporterats med lymecklin. Det är viktigt att beakta dessa diagnoser hos patienter som får diarré efter administrering av lymecklin. I sådana fall bör man överväga att sätta in understödjande åtgärder tillsammans med administrering av specifik behandling för *Clostridium difficile*.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion finns det risk för levertoxicitet på grund av ackumulering i serum och vävnader.

Tetracykliner ska endast användas med försiktighet till patienter med leverdysfunktion i den händelse att ackumulering sker och leder till ökad toxicitet. Doseringen måste kontrolleras noga på basis av serumnivåerna. Höga doser av tetracykliner kan vara levertoxiska och stor försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av andra levertoxiska läkemedel.

Fotosensitivitet

Tetracykliner kan orsaka fotosensitivitetsreaktioner men mycket sällsynta fall har rapporterats med lymecyklin. Patienterna ska informeras om att denna reaktion kan uppstå och uppmanas att undvika direkt exponering för naturligt eller artificiellt solljus samt att avbryta behandlingen vid första tecken på hudrodnad eller hudbesvär.

Systemisk lupus erythematosus

Lymecyklin kan orsaka exacerbation av systemisk lupus erythematosus.

Myasthenia gravis

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

Emaljhypoplasi

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

Andra varningar

Detta läkemedel innehåller tartrazin: kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombination är kontraindicerad

Orala retinoider och vitamin A (mer än 10 000 IE/dag): Samtidig användning av tetracyclin och orala retinoider (acitretin och isotretinoin) och vitamin A (mer än 10 000 IE/dag) bör undvikas eftersom detta leder till en ökad risk för intrakraniell hypertoni (se avsnitt 4.3).

Följande kombinationer ska undvikas

- Antacida: antacida som innehåller två- och trevalenta katjoner bildar kelatkomplex med tetracykliner, vilket leder till minskad absorption. Natriumbikarbonat har rapporterats hämma absorptionen av tetracykliner på grund av förändrat pH.
- Kinalapril: kinalapriltabletter innehåller magnesium som bildar kelatkomplex med tetracykliner, vilket leder till minskad absorption.
- Didanosin: didanosin i tablettform innehåller trevalenta katjoner som bildar kelatkomplex med tetracykliner, vilket leder till minskad absorption. Det finns emellertid inga experimentella studier.
- Diuretika.

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 för vilka dosjustering rekommenderas

Zink, kalcium, järn, sulkralfat, aktivt kol, kolestyramin, bismuth chelat: Vid samtidig behandling minskar absorptionen av tetracykliner. Läkemedel som ökar magens pH kan hämma absorptionen av tetracykliner. Dessa produkter ska tas med minst 3 timmars mellanrum.

Effekterna av perorala antikoagulantia av kumarintyp kan öka vid samtidig administrering med tetracykliner, med ökad risk för blödning som följd.

Även om det inte har rapporterats för lymecyklinkapslar, har några få fall av graviditet eller genombrottsblödning tillskrivits samtidig användning av tetracyclin eller oxitetracyclin och p-piller.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Lymecyklins effekt på människans fertilitet är okänd.

Graviditet

Tetracyclin passerar snabbt placenta.

Tetracykliner absorberas selektivt av växande skelett och tänder och kan orsaka missfärgning på tänder och emaljhypoplasi. Administrering av lymecylin till gravida kvinnor är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Amning

Tetracykliner utsöndras i mjölk. På grund av risken för emaljhypoplasia eller dental dyskromi hos spädbarnet, är lymecylin kontraindicerat hos ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Lymecylin kan emellertid orsaka yrsel och synstörningar (se avsnitt 4.8). Patienterna ska därför uppmanas att försäkra sig om att de inte känner av några sådana biverkningar innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar uppträder hos ca 20 % av alla patienter som behandlas med tetracykliner. Biverkningarna är vanligtvis av gastrointestinal natur, och besvären kan lindras genom att kapslarna tas i samband med måltid.

Följande definitioner av frekvenser används:

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

Organsystemklass (SOC)	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 hypertoni*
Ögon	Ingen känd frekvens	Synstörningar*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående Buksmärtor Diarré
	Ingen känd frekvens	Epigastralgi Glossit Kräkningar

Organsystemklass (SOC)	Frekvens	Biverkning
		Enterokolit
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Gulsot
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 halt av alkaliskt fosfat i blodet Förhöjd halt av bilirubin i blodet

** Förekomst av kliniska symtom i form av synstörningar eller huvudvärk bör väcka misstanke om kraniell hypertoni. Behandlingen ska avbrytas om ökat intrakraniellt tryck misstänks under behandling med lymecyklin.*

Generella biverkningar av tetracyklin:

Följande biverkningar har rapporterats med tetracykliner generellt och kan förekomma med lymecyklin:

- Dysfagi, esofagit, esofageal ulceration, pankreatit, missfärgning av tänder, hepatit, leversvikt.
- Hemolytisk anemi, eosinofili och andra hematologiska sjukdomar.
- Godartad intrakraniell hypertoni har rapporterats med tetracykliner, med möjliga symtom i form av huvudvärk, kräkningar och synstörningar inklusive dimsyn, skotom, diplopi eller permanent synnedsättning.
- Systemisk lupus erythematosus.

Dental dyskromi och/eller emaljhypoplasi kan förekomma om läkemedlet ges till barn yngre än åtta (8) år.

Extra-renal hyperazotemi kopplat till en anti-anabolisk effekt som kan intensifieras vid samtidig användning av diuretika har rapporterats vid användning av tetracykliner.

Liksom med alla antibiotika kan överväxt av icke-känsliga organismer orsaka candidos, pseudomembranös kolit (överväxt av *Clostridium difficile*), glossit, stomatit, vaginit eller stafylokockorskad 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 via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tetracykliner har relativt låg akut toxicitet.

Symptom

Illamående, kräkningar, diarré.

Skador på lever och njurar har observerats hos patienter med nedsatt njurfunktion vid intag av höga doser. Gravida är speciellt känsliga för leverskada

Behandling

Understödjande åtgärder ska sättas in. Om befogat ventrikeltömning, kol, antacida. Dialys kan övervägas vid kraftig överdos och samtidig njursvikt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, ATC-kod: J01AA04

Verkningsmekanism

Tetracykliner utövar en bakteriostatisk effekt vid de tillgängliga koncentrationerna i plasma och vävnader och är verksamma mot intracellulära och extracellulära organismer.

Verkningsmekanismen medieras via hämning av ribosomal proteinsyntes. Tetracyklin blockerar bakteriellt aminoacyl-tRNA:s åtkomst till mRNA-ribosomkomplexet genom att binda till ribosomens 30S-subenhet och därigenom hindra tillägg av aminosyror till den växande peptidkedjan i proteinsyntesen. Vid administrering i terapeutiskt uppnåbara koncentrationer är deras toxiska effekter på bakteriecellerna begränsade.

Den exakta verkningsmekanism varigenom tetracykliner reducerar lesioner vid acne vulgaris är inte helt klarlagd men effekten förefaller att delvis bero på läkemedlets antibakteriella aktivitet. Efter oral administrering hämmar läkemedlen växten av känsliga organismer (främst *Propionibacterium acnes*) på huden och sänker koncentrationen av fria fettsyror i talg. Minskningen av fria fettsyror i talg kan vara en indirekt följd av störning av lipasproducerande organismer som omvandlar triglycerider till fria fettsyror eller en följd av störning i dessa organismers lipasproduktion. Fria fettsyror är komedogena och anses vara en möjlig orsak till inflammatoriska aknelesioner, dvs. papler, pustler, noduli, cystor. Emellertid verkar också andra mekanismer vara involverade eftersom klinisk förbättring av acne vulgaris med oral tetracyklinbehandling inte nödvändigtvis korresponderar med varken minskad bakterieflora på huden eller minskat innehåll av fria fettsyror i talg.

Resistensmekanism

Tetracyklinresistens hos *Propionibacterium sp.* 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 *Propionibacterium* eller mellan *Propionibacterium sp.* och andra hudbakterier som lever i kommensialism.

Resistens mot tetracykliner är associerad med mobila resistensdeterminanter hos både *Corynebacterium sp.* och *Staphylococcus sp.* Dessa determinanter är potentiellt överförbara mellan olika arter, och även olika släkten, av bakterier.

Korsresistens med antibiotikagruppen makrolider-linkosamider-streptograminer kan inte uteslutas hos någon av de tre bakteriesläktena.

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

Brytpunkter

Brytpunkter för kliniskt minsta hämmande koncentration (MIC) fastställda av EUCAST för lymecyklin (baserat på känslighet för tetracyklin) är:

<i>Streptococcus pneumoniae</i> :	känslig ≤ 1 , resistent > 2
<i>Haemophilus influenzae</i>	känslig ≤ 1 , resistent > 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	känslig ≤ 1 , resistent > 2

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för valda arter, och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör inhämtas vid behov när den lokala prevalensen av resistens är sådan att nyttan av medlet är tveksam vid åtminstone några infektionstyper.

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

Vanligen känsliga arter
Grampositiva anaerober
<i>Propionibacterium acnes</i> (kliniska isolat)*
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem (definierat som $> 10\%$ resistens i något EU-land)
Grampositiva anaerober
<i>Propionibacterium acnes</i> (isolat från akne)*±

Även om resistens mot kutana *Propionibacterium sp.* påvisas är detta inte automatiskt lika med 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 (>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. Fördubbling av dosen ökar serumkoncentrationen med 80 %. Absorptionen påverkas inte signifikant av mjölk eller andra livsmedel. Proteinbindningsgraden är 45 % och halveringstiden 10-12 timmar. Cirka 60 % av den orala dosen utsöndras i urin i aktiv form.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga icke-kliniska data av relevans för forskrivaren utöver vad som redan har inkluderats i andra avsnitt i denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kiseldioxid, kolloidal, hydrerad (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Gelatin (E441)
Indigotin (E132)
Erytrosin (E127)
Titandioxid (E171)

Tartrazin (E102)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20, 100 och 100 (5x20) kapslar i blister av PA/Al/PVC/aluminium.
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

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12–14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53632

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-11-08

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-09-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-30