

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lymecyclin Actavis 300 mg kapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 kapsel inneholder 408 mg lymesyklin tilsvarende 300 mg tetrasyklin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hard gelatinkapsel i størrelse 0 med hvit hoveddel og blå kapselhette.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lymesyklin er indisert til behandling av moderat til alvorlig acne vulgaris (se pkt. 4.4 og 5.1).

Offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler bør følges.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Vanlig dosering for langtidsbehandling av moderat til alvorlig akne er 1 kapsel daglig. Behandlingen skal pågå i minst 8 til 12 uker, men det er imidlertid viktig å begrense bruken av antibiotika til kortest mulig tid og seponere legemidlet hvis ytterligere forbedring ikke er sannsynlig. Behandlingen skal ikke vare lenger enn 6 måneder.

Eldre

På samme måte som ved andre tetrasyklinler, er det ikke nødvendig med noen dosejustering.

Barn

Sikkerhet og effekt hos barn under 12 år er ikke fastslått. Det finnes ingen data tilgjengelige data.

Til barn over 12 år kan voksendosering anvendes.

For barn under 8 år, se pkt. 4.3.

Nedsatt nyrefunksjon

Utskillelsen av tetrasyklin går ned ved nedsatt nyrefunksjon, og dermed kan normal dosering føre til akkumulering. Ved nedsatt nyrefunksjon anbefales det å redusere dosen og muligens også måle serumnivåene.

Administrasjonsmåte

Kapslene må tas sammen med minst et halvt glass vann som drikkes stående for å redusere risikoen for øsofageal irritasjon og ulcerasjon. Dosen bør tas i forbindelse med et lett måltid uten meieriprodukter.

4.3 Kontraindikasjoner

Lymecyclin Actavis er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre tetrasykliner eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- Barn under 8 år på grunn av risikoen for permanent misfarging av tennene og emaljehypoplasi.
- Under graviditet og amming.
- Samtidig behandling med orale retinoider og bruk sammen med systemiske retinoider (se pkt. 4.5 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Langvarig bruk av bredspektrede antibiotika kan føre til utvikling av resistente organismer og superinfeksjoner.

Det kan utvikles kryssresistens mellom tetrasykliner i mikroorganismer og krysssensitisering hos pasienter.

Tetrasykliner skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, av fare for at akkumulering oppstår med økt toksisitet. Nøye monitorering av dosering ved måling av serumnivåer er påkrevd. Høye doser tetrasykliner kan være hepatotoksiske, og det skal utvises stor forsiktighet ved samtidig administrasjon av andre hepatotoksiske legemidler.

Tetrasykliner kan forårsake fotosensitivitetsreaksjoner, som manifesteres ved at man lett blir solbrent. Det er imidlertid kun rapportert om svært sjeldne tilfeller av dette ved bruk av lymesyklin. Pasienter skal informeres om at denne reaksjonen kan oppstå, og skal rådes til å unngå direkte eksponering for naturlig sol eller solarium. Behandlingen skal seponeres ved første tegn på erytem i huden eller ved ubehag i huden.

Kan medføre en forverring av systemisk lupus erythematosus.

Kan gi svak nevromuskulær blokkade, og skal derfor brukes med forsiktighet ved myasthenia gravis.

Tetrasykliner absorberes til en viss grad av bein og tenner i utvikling, og kan føre til misfarging og emaljeskader.

Tetrasykliner skal brukes med stor forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, av fare for at akkumulering oppstår med økt toksisitet. Det kan være nødvendig med dosereduksjon. Høye doser tetrasykliner kan være nefrotoksiske.

Diaré/pseudomembranøs kolitt forårsaket av *Clostridium difficile* kan oppstå. Pasienter med diaré bør derfor overvåkes nøye.

Bulende fontaneller hos spedbarn og godartet intrakraniell hypertensjon hos voksne har vært rapportert under behandling med tetrasykliner. Derfor skal behandlingen avbrytes hvis det utvikles tegn på økt intrakranielt trykk under behandling med lymesyklin.

Når det gjelder moderat acne vulgaris, er lymesyklin kun indisert hvis lokalbehandling ikke har hatt effekt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Absorpsjonen av tetrasykliner kan påvirkes ved samtidig administrasjon av kalsium, aluminium, didanosin, magnesium, vismut og sinksalter, antacider, vismutholdige legemidler mot magesår, jernpreparater og quinapril.

De følgende kombinasjonene skal unngås:

- Antacida: Antacida som inneholder di- eller trivalente kationer danner chelatkompleks med tetrasykliner og reduserer deres absorpsjon. Det er rapportert at natriumbikarbonat hemmer absorpsjonen av tetrasykliner som følge av pH-endring.

- Quinapril: Quinapril-tabletter som inneholder magnesium, danner chelatkompleks med tetrasykliner og reduserer deres absorpsjon.
- Didanosin: Didanosin i tablettform inneholder trivalente kationer som danner chelatkompleks med tetrasykliner, og reduserer dermed absorpsjonen. Det finnes imidlertid ingen eksperimentelle studier.
- Systemiske retinoider, inkludert orale retinoider og vitamin A (mer enn 10 000 IE/dag): Økt risiko for benign intrakranial hypertensjon.
- Diuretika: Assosiert med økte nivåer av blodureanitrogen.

Det har blitt rapportert enkelte bivirkninger fra behandling med tetrasykliner ved bruk i kombinasjon med litium – en interaksjon mellom litium og legemiddelklassen tetrasykliner er en velkjent interaksjon. Spesifikt kan en kombinasjon av lymesyklin og litium gi en økning i serumnivået av litium.

Kombinasjoner hvor det anbefales dosejustering:

- Sink, kalsium, jern, sukralfat: Ved samtidig behandling blir absorpsjonen av tetrasykliner redusert. Disse produktene skal ikke tas innenfor 2-3 timer før eller etter lymesyklin-kapslene er tatt.
- Antikoagulantia: Økt effekt av orale antikoagulantia av kumarintypen kan oppstå med tetrasykliner, noe som øker risiko for blødning

Lymesyklin kan føre til falske positive resultater av uringlukose. Det kan også interferere med fluorometrisk bestemmelse av urin-katekolaminer og gi falskt økte verdier (Hingertys metode).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Tetrasykliner passerer placentabarrieren.

Tetrasykliner blir selektivt tatt opp i bein og tenner i utvikling, og kan føre til misfarging og emaljehypoplasi. Derfor skal lymesyklin ikke gis til gravide kvinner (se pkt. 4.3).

Amming

Tetrasykliner går over i morsmelken. Derfor skal lymesyklin ikke gis til ammende kvinner (fare for emaljehypoplasi og misfarging av tenner hos spedbarnet) (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Hos mennesker er effekten av lymesyklin på fertilitet ikke kjent. I rotte førte tetrasykliner til redusert vekt på testis, epididymis og seminale vesikler. I tillegg til redusert spermotilitet og prosentandel levende sædceller, ble det observert endringer i histopatologien i testiklene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene av lymesyklin er gastrointestinale plager som kvalme, abdominalsmerter, diaré (disse symptomene kan lindres ved å innta kapslene med et måltid) og nevrologiske plager som hodepine.

De mest alvorlige bivirkningene som er rapportert etter bruk av lymesyklin er Stevens Johnson syndrom, anafylaktisk reaksjon, angionevrotisk ødem og intrakranial hypertensjon.

Det er brukt følgende inndeling i bivirkningenes frekvens:

Vanlige	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Ikke kjent	(kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Nøytropeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon Hypersensitivitet Urtikaria Angionevrotisk ødem
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent	Depresjon Marett
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	*Hodepine
	Ikke kjent	Svimmelhet **Intrakranial hypertensjon
Øyesykdommer	Ikke kjent	*Synsforstyrrelser
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme Abdominalmerter Diaré
	Ikke kjent	Epigastralgi Glossitt Oppkast Enterokolitt
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Gulsott Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Erytematøst utslett Fotosensitivitet Pruritus Stevens-Johnson syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Pyreksi
Undersøkelser	Ikke kjent	Økte transaminasenivåer Økt alkalisk fosfatase i blodet Økt bilirubin i blodet

*Hvis det forekommer kliniske symptomer som synsforstyrrelser eller hodepine, bør diagnosen intrakranial hypertensjon vurderes.

**Behandlingen med lymesyklin må avsluttes hvis det er mistanke om økt intrakranielt trykk under behandling.

Generelle bivirkninger ved tetrasykliner

Godartet intrakranial hypertensjon og bulende fontanelle hos spedbarn er rapportert ved bruk av tetrasykliner, noe som kan gi symptomer som hodepine, synsforstyrrelser (sløret syn, synsfeltutfall, diplopi eller permanent synstap).

De følgende bivirkningene er rapportert ved bruk av tetrasykliner generelt, og kan forekomme med lymesyklin:

dysfagi, øsofagitt, øsofageal ulcerasjon, pankreatitt, misfargede tenner, leversvikt, systemisk lupus erythematosus.

Dental dyskromi og/eller emaljehypoplasi kan forekomme hvis produktet administreres til barn yngre enn 8 år.

Hemolytisk anemi, eosinofili og andre hematologiske lidelser er rapportert med tetrasyklinbehandling.

Ekstrarenal hyperazotemi knyttet til en antianabolsk effekt som kan forsterkes ved bruk av diuretika er rapportert med tetrasyklinbehandling.

Som ved alle antibiotika kan overvekst av ikke-følsomme organismer forårsake candidasis, pseudomembranøs kolitt (overvekst av *Clostridium Difficile*), glositt, stomatitt, vaginit eller stafylokokk-enterokolitt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling, men mageskylling bør utføres så fort som mulig. Støttende behandling bør innledes etter behov, og et høyt væskeinntak må opprettholdes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Tetrasykliner, ATC-kode: J01AA04

Virkningsmekanisme

Tetrasykliner virker bakteriostatisk i de tilgjengelige plasma- og vevskonsentrasjonene, og er effektive mot intracellulære og ekstracellulære organismer. Virkningsmekanismen er basert på inhibering av ribosomal proteinsyntese. Tetrasykliner blokkerer bindingen av det bakterielle aminoacyl-tRNA til mRNA-ribosomkomplekset ved å binde seg til 30S-underenheten i bakterienes ribosomer. Dermed hindrer den tilgangen på aminosyrer til den voksende peptidkjeden i proteinsyntesen. Når de gis i terapeutisk tilgjengelige konsentrasjoner, er den toksiske effekten begrenset til bakteriecellene.

Den eksakte virkningsmekanismen bak hvordan tetrasykliner reduserer acne vulgaris er ikke helt kartlagt; det ser imidlertid ut til at effekten oppstår delvis som følge av legemidlets antibakterielle aktivitet. Etter peroral administrasjon hemmer legemidlet veksten av følsomme organismer (hovedsakelig *Propionibacterium acnes*) på overflaten av huden og reduserer konsentrasjonen av frie fettsyrer i sebum. Reduksjonen i frie fettsyrer i sebum kan være et indirekte resultat av inhiberingen av lipase-produserende organismer som konverterer triglyserider til frie fettsyrer, eller kan være et direkte resultat av interferens i lipaseproduksjonen i disse organismene. Frie fettsyrer tetter porene i huden, og det antas at de er en mulig årsak til inflammatoriske lesjoner, for eksempel papula, pustula, knuter og cyster ved akne. Det ser imidlertid ut til at andre mekanismer er involvert, da den kliniske forbedringen av acne vulgaris i forbindelse med peroral tetrasyklinbehandling ikke nødvendigvis korresponderer med en reduksjon i bakteriefloraen i huden eller med en reduksjon i innholdet av frie fettsyrer i sebum.

Resistensmekanisme

Tetrasyklin-resistens i propionibakterier er vanligvis assosiert med en enkelt punktmutasjon i genet med koden 16S rRNA. Kliniske isolater som er resistente mot tetrasyklin, hadde cytosin og ikke guanin i *Escherichia coli*-ekvivalent base 1058. Det er ingen bevis for at ribosommutasjoner kan overføres mellom ulike stammer eller typer av propionibakterier eller mellom propionibakterier og andre bakterier i huden.

Resistens mot tetrasykliner er forbundet med mobile resistensdeterminanter i både stafylokokk- og corynebakterier. Disse determinantene er potensielt overførbare mellom ulike arter og også mellom ulike bakterieslekter.

I ingen av de tre bakterieslektene kan en kryssresistens med makrolid-, linkosamid- og streptogramin-gruppen av antibiotika utelukkes.

Stammer av propionibakterier som er resistente mot hydrofile tetrasykliner er kryssresistente mot doksisyklin, og kan muligens fremvise redusert følsomhet for minosyklin.

Brytningspunkter

Det er ikke angitt noen brytningspunkter for *Propionibacterium acnes* i de aktuelle EUCAST-tabellene.

Følsomhet for tetrasykliner hos arter som er relevante for den godkjente indikasjonen

Vanlige følsomme arter
Anaerobe grampositive mikroorganismer
<i>Propionibacterium acnes</i> (kliniske isolater)*

**Selv om det påvises resistens mot kutane propionibakterier, betyr ikke dette automatisk at behandlingen er mislykket, siden den antiinflammatoriske aktiviteten til tetrasykliner ikke svekkes av resistens i målbakterien.*

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ved absorpsjon blir lymesyklin raskt hydrolysert til aktivt tetrasyklin og andre inaktive bestanddeler. Fritt tetrasyklin, som absorberes raskt, gir terapeutiske serumkonsentrasjoner (>1 mikrogram/ml) i minst 12 timer. Terapeutiske serumkonsentrasjoner oppnås i løpet av 1 time, og maksimale serumkonsentrasjoner (2-3 mikrogram/ml) oppnås i løpet av 2-3 timer. En dobling av dosen gir en 80 % økning i serumkonsentrasjoner.

Terminal halveringstid for lymesyklin er ca. 10 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ingen ikke-kliniske data av betydning for den som foreskriver legemidlet utover de som allerede er inkludert i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Kapsel-hoveddel

Titandioksid (E171)
Gelatin

Kapselhette

Indigotin (E132)
Sort jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

15 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blisterbrett:

Blisterpakning: 16, 20, 21, 28, 56 og 100 kapsler, harde.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

12-8829

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. jan 2013

Dato for siste fornyelse: 22. nov 2017

10. OPPDATERINGSDATO

03.05.2023