****

10. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lymecyclin ”Actavis”, hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

28203

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lymecyclin ”Actavis”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 408 mg lymecyclin svarende til 300 mg tetracyclin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Kapsler, hårde.

Hård gelatinekapsel i størrelse 0 med blå hætte og hvid kapselskal.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lymecyclin er indiceret til behandling af moderat til svær acne vulgaris (se pkt. 4.4 og 5.1).

Der bør tages hensyn til den officielle vejledning om korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Voksne

Den sædvanlige dosering ved langtidsbehandlingen af moderat til svær acne er 1 kapsel dagligt indtaget sammen med mindst et halvt glas vand i oprejst stilling for at mindske risikoen for irritation og sårdannelse i spiserøret. Den bør tages sammen med et let måltid uden mejeriprodukter. Behandling bør fortsætte i mindst 8 til 12 uger, dog er det vigtigt at begrænse anvendelsen af antibiotika til den kortest mulige periode og afslutte brugen af det, når yderligere bedring er usandsynlig. Behandlingen bør ikke vare længere end 6 måneder.

Ældre

Som for andre tetracycliner, er særlige dosisjusteringer ikke nødvendige.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen er ikke blevet bestemt for Lymecyclin ”Actavis” til børn under 12 år. Der er ingen data tilgængelig. For børn over 12 år kan der gives voksendosering. For børn under 8 år, se pkt. 4.3.

Nedsat nyrefunktion

Tetracyclins udskillelseshastighed er nedsat ved nedsat nyrefunktion, og derfor kan normal dosering føre til akkumulation. Ved nedsat nyrefunktion anbefales det at reducere dosis og muligvis kontrollere serumværdier.

**4.3 Kontraindikationer**

Lymecyclin ”Actavis” er kontraindikeret ved:

- overfølsomhed over for lymecyclin eller andre tetracycliner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- patienter med svær nedsat nyrefunktion,

- børn under 8 år, på grund af risiko for permanente tandskader og emaljehypoplasi.

- graviditet og amning,

- samtidig behandling med orale retinoider og brug i forbindelse med systemiske retinoider (se pkt. 4.5 og 4.8).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Vedvarende brug af bredspektret antibiotika kan føre til forekomst af resistente organismer og superinfektioner.

Krydsresistens mellem tetracycliner kan udvikle sig i mikroorganismer og krydsfølsomhed hos patienter.

Der bør udvises forsigtighed ved brug af tetracycliner til patienter med nedsat leverfunktion, for at undgå akkumulation med øget toksicitet. Det er nødvendigt at monitorere dosis omhyggeligt ved hjælp af serumværdier. Høje tetracyclindoser kan være levertoksiske og der bør udvises stor forsigtighed ved samtidig administration af andre hepatotoksiske lægemidler.

Tetracycliner kan forårsage fotosensibilitetsreaktioner; der viser sig ved en overdrevet reaktion på solskoldninger, som dog meget sjældent er rapporteret med lymecyclin. Patienter bør vide, at denne reaktion kan forekomme og advares mod udsættelse for direkte naturligt og kunstigt sollys, og at behandlingen bør afsluttes ved det første tegn på erytem eller ubehag i huden.

Kan medføre forværring af systemisk lupus erythematosus.

Kan medføre svag neuromuskulær blokade og bør anvendes med forsigtighed ved myasthenia gravis.

Tetracycliner optages i nogen grad af knogler og tænder under udvikling, og kan føre til misfarvning og emaljehypoplasi.

Tetracycliner bør kun administreres med stor forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion for at undgå akkumulation med øget toksicitet. Dosis reduktion kan være nødvendigt. Høje tetracyclin doser kan være nefrotoksiske.

Diarré/pseudomembranøs colitis forårsaget af *Clostridium difficile* kan forekomme. Patienter med diarré skal derfor overvåges nøje.

Udstående fontaneller hos spædbørn og godartet intrakraniel hypertension hos voksne er rapporteret under tetracyclinbehandling. Behandling bør derfor ophøre, hvis tegn på øget intrakranielt tryk udvikler sig under behandlingen.

Lymecyclin er kun indiceret til moderat acne vulgaris, hvis udvortes behandling ikke er effektiv.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Absorptionen af tetracycliner kan blive påvirket af samtidig indgift af calcium, aluminium, didanosin, magnesium, bismuth og zinksalte, antacida, sårhelingsmidler, som indeholder bismuth, jernpræparater og quinapril.

Følgende kombinationer bør undgås:

* Antacida: Antacida, der indeholder bi- eller trivalente kationer, danner chelat-komplekser med tetracycliner, hvilket resulterer i nedsat absorption.

Det er rapporteret, at natriumbicarbonat hæmmer absorptionen af tetracycliner på grund af ændring i pH.

* Quinapril: Quinapril tabletter indeholder magnesium, der danner chelat-komplekser med tetracyclin, som medfører nedsat absorption.
* Didanosin: Didanosin i tabletform indeholder trivalente kationer, som danner chelat-komplekser med tetracyclin, der medfører nedsat absorption. Der findes dog ingen eksperimentelle studier.
* Systemiske retinoider inklusive orale retinoider og vitamin A (over 10.000 IE/dag): Øget risiko for benign intrakraniel hypertension.
* Diuretika: Sammenhæng med forhøjede værdier af urea nitrogen i blodet.

Der er indberettet bivirkninger af behandling med tetracyclin, som blev brugt i kombinati-on med lithium; interaktion mellem lithium og tetracyclin-klassen er en anerkendt interak-tion. Specifikt kan en kombination af lymecyclin og lithium medføre en stigning i lithium-niveauerne i serum.

Kombinationer hvor dosisjustering anbefales:

* Zink, calcium, jern, sucralfat: Ved samtidig behandling er absorptionen af tetracyclin nedsat.

Disse præparater bør ikke tages indenfor to til tre timer før eller efter indgift af lymecyclin kapsler.

* Antikoagulantia: En øget virkning af oral antikoagulantia af coumarintypen kan forekomme med tetracycliner og dermed øge risikoen for blødning.

Lymecyclin kan forårsage falsk-positive målinger af uringlucose. Det kan også interferere med fluormetriske målinger af catecholaminer i urin (Hingertys metode) der medfører falsk-forøgede værdier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Tetracycliner krydser nemt plancentabarrieren. Tetracycliner absorberes selektivt i knogler og tænder under udvikling og kan medføre misfarvning af tænderne og emaljehypoplasi. Derfor bør lymecyclin ikke administreres til gravide kvinder (se pkt. 4.3).

*Amning*

Tetracycliner udskilles i modermælk. Derfor bør lymecyclin ikke administreres til ammende kvinder (risiko for emaljehypoplasi og dental dyschromia hos spædbarnet) (se pkt. 4.3).

*Fertilitet*

Lymecyclins påvirkning af fertilitet hos mennesker er ikke kendt. Tetracyclin medførte vægtreduktion af testis, epididymis og sædblæren hos rotter. Der blev yderligere set en reduktion i sædens mobilitet, procentdel levende spermatozoer samt forandringer i den testikulære histopatologi.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier om påvirkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved lymecyclin er gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, abdominale smerter, diarre (disse symptomer kan lindres ved at tage kapslerne med et måltid) og lidelser i nervesystemet som hovedpine.

De alvorligste bivirkninger som er rapporteret ved lymecyclin er Stevens Johnsons Syndrom, anafylaktisk reaktion, angioneurotisk ødem samt intrakraniel hypertension.

Følgende definitioner på hyppighed er anvendt:

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| **Blod og lymfesystem** | Ikke kendt | Neutropeni,  Trombocytopeni |
| **Øjne** | Ikke kendt | Synsforstyrrelser\* |
| **Mave-tarm-kanalen** | Almindelig | Kvalme  Abdominale smerter  Diarre |
|  | Ikke kendt | Epigastralgi  Glossitis  Opkastning  Enterocolitis |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Ikke kendt | Pyrexi |
| **Lever og galdeveje** | Ikke kendt | Gulsot  Hepatitis |
| **Immunsystemet** | Ikke kendt | Anafylaktisk reaktion, Overfølsomhed  Urtikaria  Angioneurotisk ødem |
| **Undersøgelser** | Ikke kendt | Forhøjede transaminaser Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet  Forhøjet bilirubin i blodet. |
| **Nervesystemet** | Almindelig | Hovedpine\* |
|  | Ikke kendt | Svimmelhed  Intrakraniel hypertension\*\* |
| **Hud og subkutane væv** | Ikke kendt | Erytematøst udslæt, Fotosensibilitet Pruritus  Steven Johnson Syndrom |
| **Psykiske forstyrrelser** | Ikke kendt | Depression, mareridt |

\*Tilstedeværelsen af kliniske symptomer herunder synsforstyrrelse eller hovedpine bør pege på muligheden for diagnosen intrakraniel hypertension.

\*\*Behandlingen bør afbrydes, hvis der er mistanke om stigende intrakranielt tryk under lymecyclinbehandling.

**Generelle bivirkninger ved tetracyclin:**

Benign intrakraniel hypertension og udstående fontaneller hos spædbørn blev rapporteret med tetracycliner med mulige symptomer som hovedpine, synsforstyrrelser herunder sløret syn, skotom, diplopi eller permanent synstab.

Følgende bivirkninger blev rapporteret ved tetracycliner generelt og kan forekomme ved lymecyclin: Dysfagi, øsofagitis, øsofagus-ulcus, pancreatitis, misfarvning af tænder, leversvigt, systemisk lupus erythematosus**.**

Dental dyskromi og/eller emaljehypoplasi kan forekomme, hvis præparatet administreres til børn under 8 år.

Hæmolytisk anæmi, eosinofili samt andre hæmatologiske lidelser er blevet rapporteret ved tetracyclin-behandling.

Extra-renal hyperazotæmi forbundet med en anti-anabolsk virkning, som kan forstærkes ved brug af diuretika, er blevet rapporteret med tetracyclin-behandling.

Som med al antibiotika kan overvækst af ikke-følsomme organismer forårsage candidiasis, pseudomembranøs colitis (Clostridium Difficile overvækst), glossitis, stomatitis, vaginitis eller enterocolitis forårsaget af stafylokokker.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen særlig behandling, men gastrisk lavage bør foretages så tidligt som muligt. Understøttende forholdsregler bør iværksættes efter behov og stort væskeindtag bør opretholdes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Tetracycliner. ATC-kode: J01AA04.

**Virkningsmekanisme**

Tetracycliner udviser bakteriostatisk virkning ved de opnåede plasma- og vævskoncentrationer og er effektive mod intracellulære og extracellulære organismer. Deres virkningsmekanisme er baseret på hæmning af ribosomal proteinssyntese. Tetracycliner blokerer bakteriens aminoacyl-tRNA adgang til mRNA ribosomkomplekset ved at binde sig til 30S-delen af ribosomet og forhindrer dermed tilføjelser af aminosyrer til den voksende peptidkæde i proteinsyntesen. Administreret i terapeutisk opnåelige doser begrænses den toksiske virkning til bakteriecellerne.

De præcise mekanismer, hvorved tetracycliner mindsker læsioner forårsaget af acne vulgaris, er ikke belyst fuldstændigt, men virkningen synes dog delvist at skyldes lægemidlernes antibaktielle virkning. Lægemidlerne hæmmer væksten af følsomme organismer (hovedsageligt *Propionibacterium acnes)* på hudens overflade og nedsætter koncentrationen af frie fedtsyrer i talg efter oral administration. Reduktionen af frie fedtsyrer i talg kan være et indirekte resultat af hæmningen af lipaseproducerende organismer, som omdanner triglycerider til frie fedtsyrer eller kan være et direkte resultat af interferens med lipaseproduktionen i disse organismer. Frie fedtsyrer er porestoppende og menes at være en mulig årsag til de inflammatoriske læsioner ved acne, f.eks. papler, pustler, noduli og cyster. Andre mekanismer synes dog også at spille en rolle, idet klinisk forbedring af acne vulgaris oralt behandlet med tetracycliner, ikke nødvendigvis svarer til en reduktion af hudens bakterieflora eller et fald i talgens indhold af frie fedtsyrer.

**Resistensmekanisme**

Tetracyclinresistens i probionibakterier er almindeligvis forbundet med en single-point mutation i det gen som koder 16S rRNA. Kliniske isolater der var tetracyclinresistente, viste sig at have cytosin i stedet for guanin på en position kognat med *Escherichia coli* base 1058. Der er intet bevis for at ribosom mutationer kan overføres mellem forskellige stammer eller arter af propionibakterier eller mellem propionibakterier og andre hud kommensaler.

Tetracyclinresistens er forbundet med mobile resistensdeterminanter i både stafylococci og coryneform bakterier. Disse determinanter er potentielt overførbare mellem forskellige arter og endda forskellige bakterieslægter.

I alle tre slægter, kan krydsresistens mellem antibiotikagrupperne makrolid-lincosamid-streptogramin ikke udelukkes.

Propionibakteriestammer, der er resistente over for hydrofile tetracycliner er krydsresistente over for doxycyclin og kan måske eller måske ikke vise nedsat følsomhed over for minocyclin.

**Breakpoints**

Der er ikke angivet breakpoints for *propionibacterium acnes* i de gældende EUCAST tabeller.

Følsomhed over for tetracycliner hos arter, der er relevante for godkendte indikation

|  |
| --- |
| **Almindeligvis følsomme arter** |
| **Gram-positive anaerober** |
| *Propionibacterium acnes (kliniske isolater\*)* |

*\*Selvom der påvises resistens over for kutane propionibakterier er det ikke automatisk ensbetydende med behandlingssvigt, da tetracyclinernes antiinflammatoriske virkning ikke kompromitterer resistensen hos målbakterien.*

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Lymecyclin hydrolyseres hurtigt under absorption til aktivt tetracyclin og andre, uvirksomme, bestanddele. Fri tetracyclin, som hurtigt optages, medfører terapeutiske serumkoncentrationer (>1 mikrogram/ml) i mindst 12 timer. Terapeutiske serumkoncentrationer opnås inden for en time og maksimum serumkoncentrationer (2-3 mikrogram/ml) opnås inden for 2-3 timer. Fordobling af dosis giver en stigning i serumkoncentrationer på 80 %.

Lymecyclins halveringstid i serum er cirka 10 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen yderligere ikke-kliniske data, som er relevante for den ordinerende læge, end dem der allerede er medtaget i andre afsnit af dette produktresume.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Silica, kolloid

Magnesiumstearat

Kapselskal

Tintandioxid (E171)

Gelatine

Kapselhætte

Indigo Carmin (E132)

Sort jernoxid (E172)

Tintandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Gelatine

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

15 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25° C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Al/Al blister

Blister: 16, 20, 21, 28, 56 og 100 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Actavis Group PTC ehf

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50152

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. januar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10.- juli 2023