

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lymecycline Kinedexe 300 mg kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 408 mg lymesykliiniä, mikä vastaa 300 mg:aa tetrasykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kova liivatekapseli, jonka runko on keltainen ja kansi punainen. Kapseliin on painettu ”NM”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä valmiste on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean acne vulgariksen hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hoidossa on otettava huomioon bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä annettu virallinen ohjeistus.

4.2 Annostus ja antotapa

Keskivaikea ja vaikea acne vulgaris:

Aikuiset

Tavanomainen annostus keskivaikean ja vaikean aknen pitkäaikaishoidossa on 1 kapseli päivittäin. Kapseli on nieltävä vähintään puolen vesilasillisen kanssa pystyasennossa. Kapseli on otettava maitotuotteita sisältämättömän kevyen aterian yhteydessä. Hoidon on kestävä vähintään 8–12 viikkoa. Antibioottien käytön tulisi kuitenkin olla mahdollisimman lyhytkestoista, ja käyttö on lopetettava, kun tila ei todennäköisesti enää parane. Hoito saa kestää enintään 6 kuukautta.

Iäkkäät

Muiden tetrasykliinien tavoin ei myöskään lymesykliinin annosta tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Lymesykliinin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Yli 12-vuotiaille lapsille voidaan käyttää aikuisille tarkoitettua annosta.

Alle 8-vuotiaat lapset, ks. kohta 4.3.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta vähentää tetrasykliinin erittymistä, jolloin normaali annostus voi johtaa tetrasykliinin kertymiseen elimistöön. Annoksen pienentämistä munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys lymesykliinille, jollekin muulle tetrasykliinille tai joillekin apuaineille.

Valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, jos potilas on raskaana tai imettää, jos potilas saa systeemisiä retinoideja (ks. kohdat 4.5 ja 4.8), jos potilas saa samanaikaisesti suun kautta otettavia retinoideja tai jos potilas on alle 12-vuotias.

Valmisteen käyttö alle 8-vuotiaalle lapsille on vasta-aiheinen pysyvän hampaiden värjäytymis- ja kiillevaurioriskin vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Laajakirjoisten antibioottien pitkäaikaiskäyttö voi johtaa vastustuskykyisten mikrobien ja superinfektion ilmenemiseen.

Tetrasykliinejä on annettava varoen potilaalle, jolla on maksan vajaatoiminta. Tetrasykliinit voivat aiheuttaa valoherkkyysreaktioita; lymesykliinillä niitä on tosin ilmoitettu vain hyvin harvinaisissa tapauksissa.

Munuaisten vajaatoiminta vähentää tetrasykliinin erittymistä, jolloin normaali annostus voi johtaa tetrasykliinin kertymiseen elimistöön. Munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan annoksen pienentämistä.

Lymesykliini voi pahentaa systeemistä *lupus erythematosusta*. Lymesykliini voi aiheuttaa myös heikon hermo-lihasliitoksen salpauksen, joten sitä on käytettävä varoen potilaalle, jolla on *myasthenia gravis*.

Tetrasykliinihoidon aikana imeväisillä on ilmoitettu aukileiden pullistumista ja aikuisilla hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen kohoamista. Siksi hoito on lopetettava, jos hoidon aikana ilmenee näyttöä kallonsisäisen paineen kohoamisesta.

Joillakin tetrasykliinejä käyttäneillä on havaittu valoherkkyttä, joka on ilmennyt voimistuneena auringonpolttamana. Potilaalle on kerrottava tällaisen reaktion mahdollisuudesta ja kehotettava välttämään suoraa altistusta auringonvalolle ja keinotekoiselle ultraviolettisäteilylle. Potilasta on kehotettava lopettamaan hoito heti, jos iho alkaa punoittaa tai ihohaittoja ilmenee.

Lymesykliiniä saa käyttää keskivaikean acne vulgariksen hoitoon vain, jos paikallishoito ei tehoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien aineiden samanaikainen anto voi vaikuttaa tetrasykliinien imeytymiseen: kalsium, alumiini, didanosiiini, magnesium, vismutti ja sinkkisuolat, antasidit, vismuttia sisältävät ulkuslääkkeet, rautavalmisteet ja kinapriili.

Vältettävät yhdistelmät

Antasidit: Kahden- ja kolmenarvoisia kationeja sisältävät antasidit muodostavat tetrasykliinien kanssa kelaatteja, mikä vähentää imeytymistä. Natriumbikarbonaatin on ilmoitettu estävän tetrasykliinien imeytymistä pH-arvon muuttumisen vuoksi.

Kinapriili: Kinapriilitabletit sisältävät magnesiumia, joka muodostaa tetrasykliinien kanssa kelaatteja, mikä vähentää imeytymistä.

Didanosiiini: Didanosiiinitabletit sisältävät kolmenarvoisia kationeja, jotka muodostavat tetrasykliinien kanssa kelaatteja, mikä vähentää imeytymistä. Kokeellisia tutkimuksia ei ole kuitenkaan tehty.

Yhdistelmät, joissa suositellaan annoksen muuttamista:

Sinkki, kalsium, rauta: Näiden aineiden samanaikainen käyttö tetrasykliinien kanssa vähentää tetrasykliinien imeytymistä. Näitä aineita ei saa ottaa kahteen–kolmeen tuntiin ennen lymesykliinikapseleita tai niiden jälkeen.

Systeemisten ja myös suun kautta otettavien retinoidien samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se voi suurentaa hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen kohoamisen riskiä. Antikoagulanttien ja tetrasykliinien samanaikainen käyttö voi lisätä antikoagulanttien vaikutuksia. Samanaikaista diureettien käyttöä on vältettävä.

Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja tetrasykliinin tai oksitetrasykliinin samanaikaisen käytön on ilmoitettu johtaneen raskauteen tai läpäisyvuotoon joissakin tapauksissa. Tällaista ei ole kuitenkaan ilmoitettu lymesykliinikapseleiden käytön yhteydessä.

Lymesykliini voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen virtsasta tehtävässä glukoosimäärityksessä. Lymesykliini voi haitata myös virtsan katekolamiinien fluorometrisiä määrittämiä ja suurentaa arvoja virheellisesti (Hingertyn menetelmä).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tetrasykliinien ei ole ilmoitettu vaikuttavan eläinalkioiden ja -sikiöiden kehitykseen. Tetrasykliinit läpäisevät istukan helposti. Tetrasykliinit imeytyvät kehittyvään luustoon ja hampaistoon selektiivisesti, mikä voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä ja hammaskiilteen hypoplasiaa. Tämän vuoksi lymesykliiniä ei saa käyttää raskausaikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tetrasykliinit voivat erittyä myös rintamaitoon, ja vastasyntyneillä voi olla haittavaikutusten, kuten hampaiden värjäytymisen ja hammaskiilteen hypoplasian, riski. Siksi lymesykliiniä ei saa käyttää imetysaikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Lymesykliinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Rotilla tetrasykliinit vähensivät kivesten, lisäkivesten ja rakkularauhasten painoa. Lisäksi huomattiin siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä, elävien siittiöiden prosentuaalisen osuuden pienenemistä ja kivesten histopatologisia muutoksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Lymesykliinillä useimmin ilmoitetut haittatapahtumat ovat maha-suolikanavan häiriöistä pahoinvointi, vatsakipu, ripuli sekä hermoston häiriöistä päänsärky. Vakavimmat lymesykliinillä ilmoitetut

haittatapahtumat ovat Stevens-Johnsonin oireyhtymä, anafylaktinen reaktio, angioneuroottinen edeema ja kallonsisäisen paineen kohoaminen.

Esiintymistiheyksien määritelmät ovat:

Yleinen $\geq 1/100, < 1/10$
Tuntematon -

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Neutropenia, trombosytopenia
Silmät	Tuntematon	Näköhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, vatsakipu, ripuli
	Tuntematon	Keskiylävatsakipu, kielitulehdus, oksentelu, enterokoliitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Kuume
Maksa ja sappi	Tuntematon	Keltaisuus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys, nokkosihottuma, angioneuroottinen edeema
Tutkimukset	Tuntematon	Transaminaasiarvojen suureneminen, veren alkalinisen fosfataasiarvon suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Tuntematon	Heitehuimaus, *kallonsisäisen paineen kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Punoittava ihottuma, valoherkkyys, kutina, Stevens-Johnsonin oireyhtymä

*Huom. Kliinisten oireiden, kuten näköhäiriön tai päänsäryn, ilmeneminen suurentaa todennäköisyyttä, että kyseessä on kallonsisäisen paineen kohoaminen. Jos lymesykliinihoidon aikana epäillään kallonsisäisen paineen kohoamista, hoito on keskeytettävä.

Tetrasykliineihin yleensä liittyvät haittatapahtumat:

Tetrasykliinejä saaneilla imeväisillä on ilmoitettu hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen kohoamista ja aukileiden pullistumista, ja näihin mahdollisesti liittyneitä oireita eli päänsärkyä ja näköhäiriöitä, kuten näön hämärtymistä, näkökentän puutoksia, kaksoisnäköä tai pysyvää näönmenetystä.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu tetrasykliineillä yleensä ja niitä voi esiintyä Lymecycline Kinedex-hoidossa: nielemisvaikeudet, ruokatorvitulehdus, ruokatorven haavautuminen, haimatulehdus, hampaiden värjäytyminen, maksatulehdus, maksan vajaatoiminta. Tämä valmiste voi aiheuttaa alle 8-vuotiaille lapsille hampaiden värjäytymistä ja/tai hammaskiilteen hypoplasiaa.

Kuten aina antibioottihoidossa, epäherkkien mikrobin liikakasvu voi aiheuttaa kandidiaasin, pseudomembranoottisen koliitin (*Clostridium difficile* liikakasvu), kielitulehduksen, suutulehduksen, emätintulehduksen tai stafylokokin aiheuttaman enterokoliitin.

4.9 Yliannostus

Erityistä hoitoa ei ole, mutta mahahuuhtelu on tehtävä mahdollisimman pian. Potilaalle on annettava tarpeenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa ja hänen on nautittava runsaasti nestettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tetrasykliinit, ATC-koodi: J01AA04

Vaikutusmekanismi

Tetrasykliinit vaikuttavat plasmassa ja kudoksissa saatavina olevina pitoisuuksina bakteriostaattisesti, ja tehoavat sekä solunsisäisiin että -ulkoisiin organismeihin. Niiden vaikutusmekanismi perustuu ribosomaalisen proteiinisynteesin estoon. Tetrasykliinit estävät bakteerin aminoasyyli-tRNA:n pääsyn mRNA-ribosomikompleksiin sitoutumalla ribosomin 30S-alayksikköön. Tämä estää aminohappojen lisäyksen kasvavaan peptidiketjuun proteiinisynteesissä. Hoitopitoisuuksina annettuina tetrasykliinien toksinen vaikutus rajoittuu bakteerisoluihin.

Niitä tarkkoja mekanismeja, joiden avulla tetrasykliinit vähentävät acne vulgariksen leesioita, ei ole saatu täysin selville. Vaikutus näyttäisi kuitenkin perustuvan osittain tetrasykliinien antibakteeriseen aktiivisuuteen. Suun kautta annossa tetrasykliinit estävät herkkien organismien (pääasiassa *Propionibacterium acnes* -bakteerin) kasvua ihon pinnalla ja pienentävät vapaiden rasvahappojen pitoisuutta talissa. Vapaiden rasvahappojen pitoisuuden pieneminen talissa saattaa johtua epäsuorasti lipaasia tuottavien organismien estosta, joka muuttaa triglyseridit vapaiksi rasvahapoiksi, tai se saattaa johtua näiden organismien lipaasituotantoon suoraan kohdistuvasta vaikutuksesta. Vapaat rasvahapot aiheuttavat komedoja, ja niiden arvellaan olevan yksi tulehduksellisten leesioiden (kuten akneen liittyvien papuloiden, märkärakkuloiden, kyhmyjen, kystien) mahdollinen aiheuttaja. Muitakin mahdollisia mekanismeja näyttäisi olevan, koska acne vulgarisen kliininen paraneminen suun kautta otettavalla tetrasykliinihoidolla ei välttämättä vastaa ihon bakteeriflooran vähenemistä tai talin vapaiden rasvahappojen määrän vähenemistä.

Resistenssimekanismi

Propionibakteerien tetrasykliiniresistenssiin liittyy tavallisesti yksittäinen pistemutaatio 16S rRNA:ta koodaavassa geenissä. Tetrasykliinille resistenteilla kliinisillä isolaateilla havaittiin sytosiini guaniinin paikalla asemassa, joka kuuluu *Eschericia coli* 1058 -kantaan. Ei ole näyttöä, että ribosomimutaatiot siirtyisivät propionibakteerien eri kantojen tai lajien välillä tai propionibakteerien ja muiden vaarattomien ihon bakteerien välillä.

Vesiliukoisille tetrasykliineille vastustuskykyiset propionibakteerien kannat ovat ristiresistenttejä myös doksisykliinille, ja niiden herkkyys minosykliinille saattaa myös olla heikentynyt.

Raja-arvot

Voimassa olevissa EUCAST-taulukoissa ei ole raja-arvoja *Propionibacterium acnes* -bakteerille.

Hyväksytyin käyttöaiheen kannalta merkityksellisten lajien herkkyys tetrasykliinille

<i>Yleisesti herkäät lajit</i>
Grampositiiviset anaerobiset
<i>Propionibacterium acnes</i> (kliiniset isolaatit)*

****Vaikka resistenssi ihon propionibakteereille todettaisiin, hoito ei automaattisesti epäonnistu, koska kohdebakteerin resistenssi ei heikennä tetrasykliinien anti-inflammatorista aktiivisuutta.***

5.2 Farmakokinetiikka

Lymesykliini hydrolysoituu imeytyessään nopeasti aktiiviseksi tetrasykliiniksi ja muiksi, inaktiivisiksi aineiksi. Elimistöön nopeasti imeytyvällä sitoutumattomalla tetrasykliinillä saavutetaan hoitopitoisuus seerumissa (> 1 mikrog/ml) vähintään 12 tunniksi. Hoitopitoisuus seerumissa saavutetaan yhden tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta, ja enimmäispitoisuus seerumissa (2–3 mikrog/ml) 2–3 tunnissa. Annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa pitoisuutta seerumissa 80 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa annettujen tietojen lisäksi saatavilla ei ole lääkkeen määrääjälle merkityksellisiä ei-kliinisiä tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Piidioksidi, kolloidinen (Aerosil 200)
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate

Vesi

Erytrosiini (E127)

Kinoliinikeltainen (E104)

Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiini (E132)

Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Rautaoksidi, musta (E172)

Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

12 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 28 tai 56 kapselia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Brown & Burk IR Limited
22 Northumberland Road,
Ballsbridge, Dublin 4,
Ireland

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29884

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.3.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.1.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05-12-2020