

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lymecycline Actavis 300 mg, hart hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 408 mg af lymecýklíni sem jafngildir 300 mg af tetracyklíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Hart gelatínhylki af stærð 0 með bláu loki og hvítum botni

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lymecýklín er ætlað til meðferðar við miðlungsalvarlegum til alvarlegum þrymlabólum (acne vulgaris) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Venjulegur skammtur við langtímameðferð gegn miðlungsalvarlegum til alvarlegum þrymlabólum er 1 hylki á dag. Meðferð skal haldið áfram í a.m.k. 8 vikur til 12 vikur, en hins vegar er mikilvægt að takmarka notkun sýklalyfja við eins stutt tímabil og hægt er og hætta notkun þegar frekari bati er ólíklegur. Meðferð skal ekki haldið áfram í meira en 6 mánuði.

Aldraðir

Eins og á við um önnur tetracyklín er ekki þörf á sértækri skammtaáðlögun.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Lymecycline Actavis hjá börnum undir 12 ára. Engin gögn eru tiltæk.

Börnum eldri en 12 ára má gefa fullorðinsskammt.

Fyrir börn undir 8 ára, sjá kafla 4.3.

Skert nýrnastarfsemi:

Útskilnaðarhraði tetracyklíns minnkar þegar um skerta nýrnastarfsemi er að ræða og geta venjulegir skammtar þannig valdið uppsöfnun. Ef um skerta nýrnastarfsemi er að ræða er ráðlagt að minnka skammtinn og hugsanlega að hafa eftirlit með sermgildum.

Lyfjagjöf

Hylkin verður að taka með a.m.k. hálfu glasi af vatni í uppréttri stöðu til að draga úr hættu á ertingu í vélinda og sáramyndun. Hylkið skal taka með léttri máltíð án mjólkurafurða.

4.3 Frábendingar

Lymecycline Actavis má ekki nota þegar um er að ræða:

- ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum tetracyklínunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.
- börn yngri en 8 ára vegna hættu á varanlegri mislitun á tönnum og vanþroska glerungs.
- meðgöngu og brjóstgjöf.
- samhliðameðferð með retínólíðum til inntöku og notkun er tengist altækum retínólíðum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Langvinn notkun breiðvirkra sýklalyfja getur valdið því að ónæmar lífverur og ofanísýkingar koma fram.

Krossónæmi á milli tetracyklína getur komið fram hjá örverum og krossnæming hjá sjúklingum.

Aðeins skal nota tetracyklín hjá sjúklingum með starfstruflun í lifur ef varúðar er gætt, vegna hættu á uppsöfnun ásamt auknum eiturverkunum. Nákvæmt eftirlit með skömmtun samkvæmt sermisgildum er nauðsynlegt. Stórir skammtar af tetracyklínunum geta haft eiturverkanir á lifur og gæta skal mikillar varúðar við notkun samhliða öðrum lyfjum með eiturverkanir á lifur.

Tetracyklín geta valdið ljósnæmisviðbrögðum, sem koma fram sem óeðlilega mikill sólbruni. Örsjaldan hefur hins vegar verið greint frá slíkum tilvikum við notkun lymecyklíns.

Upplýsa skal sjúklinga um að þessi viðbrögð séu hugsanleg og benda þeim á að forðast beina útsetningu fyrir náttúrulegu eða tilbúnu sólarljósi og að hætta skuli meðferð við fyrstu einkenni roðapots eða óþæginda í húð.

Getur valdið versnun rauðra úlfa.

Getur valdið vægum vöðvaslakandi áhrifum og skal því gæta varúðar við notkun ef um er að ræða vöðvaslensfár.

Bein og tennur í vexti draga að einhverju marki í sig tetracyklín og getur það valdið blettum og vanþroska glerungs.

Tetracyklín skal aðeins gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef ýrústu varúðar er gætt, vegna hættu á uppsöfnun ásamt auknum eiturverkunum. Skammta gæti þurft að minnka. Stórir skammtar ef tetracyklínunum geta haft eiturverkanir á nýru.

Niðurgangur/sýndarhimmuristilbólga af völdum *Clostridium difficile* getur komið fram. Því skal fylgjast náið með sjúklingum með niðurgang.

Greint hefur verið frá útbungun hausamóta hjá ungbörnum og góðkynja háþrýstingi innan höfuðkúpu hjá fullorðnum meðan á meðferð með tetracyklínunum stendur. Því skal hætta meðferð ef vísbendingar um hækkun innankúpuþrýstings koma fram meðan á meðferð með lymecyklíni stendur.

Ef um er að ræða miðlungsalvarlegar þrymlabólur er lymecyklín aðeins ætlað til notkunar ef útvortis meðferð hefur ekki borið árangur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Frásog tetracyklína getur orðið fyrir áhrifum af samhliðagjöf kalsíum-, ál-, dídanósín-, magnesíum-, bismút- og zinksalta, sýrubindandi lyfja, lyfja til sárgræðslu sem innihalda bismút, járnlyfja og quinapríls.

Forðast skal eftirfarandi samsetningar:

- Sýrubindandi lyf: Sýrubindandi lyf sem innihalda tví- eða þrígildar katjónir mynda klóbindikomplexa með tetracyklínnum, sem skerðir frásog. Greint hefur verið frá því að natriumbíkarbónat hindri frásog tetracyklína vegna breytinga á pH.
- Quinapríl: Quinapriltöflur innihalda magnesíum sem myndar klóbindikomplexa með tetracyklíni, sem skerðir frásog.
- Dídanósín: Dídanósín í töfluformi inniheldur þrígildar katjónir sem mynda klóbindikomplexa með tetracyklíni, sem skerðir frásog. Engar rannsóknir hafa hins vegar verið gerðar.
- Altækir retínóíðar m.a. retínóíðar til inntöku og A-vítamín (meira en 10.000 ae/dag): Aukin hætta á góðkynja innankúpuháþrýstingi.
- Þvagræsilyf: Tenging við hækkun á gildum þvagefnis í blóði.

Greint hefur verið frá aukaverkunum við tetracyklínmeðferð þegar það er notað ásamt litíum; milliverkun litíums og lyfja úr flokki tetracyklína er þekkt. Sérstaklega getur samsetning lymecyklíns og litíums valdið aukningu á litíumþéttni í sermi.

Samsetningar þar sem skammtaaðlögun er ráðlögð:

- Zink, kalsíum, járn, súkralfat: Við samhliða meðferð er frásog tetracyklína skert. Þessi lyf skal ekki taka innan tveggja til þriggja klst. fyrir eða eftir töku lymecyklínhyllkja.
- Segavarnarlyf: Aukning á áhrifum segavarnarlyfja af kúmaríngerð til inntöku getur átt sér stað með tetracyklínnum, sem eykur blæðingarhættu.

Lymecyklín getur valdið fölskum jákvæðum svörum við ákvörðun á glúkósa í þvagi. Það getur einnig truflað flúormælingar (fluorometric) á katekólamínnum í þvagi og leitt til falskrar hækkunar á niðurstöðum (aðferð Hingerty).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Tetracyklín fara auðveldlega yfir fylgju.

Bein og tennur í vexti draga tetracyklín í sig á sértækan hátt og getur þetta valdið mislitun á tönnum og vanþroska glerungs. Því skal ekki gefa þunguðum konum lymecyklín (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Tetracyklín berast í brjóstamjólk. Því skal ekki gefa konum með barn á brjósti lymecyklín (hætta á vanþroska glerungs og mislitun tanna hjá ungbarninu) (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Áhrif lymecyklíns á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Hjá rottum minnkaði tetracyklín þyngd eistna, eistalyppa og sáðblaðra. Auk skerðingar á hreyfanleika sæðisfrumna komu fram breytingar á hlutfalli lifandi sæðisfrumna og vefjameinafræðilegar breytingar í eistum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa verið gerðar.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem greint er frá við notkun lymecyklíns eru frá meltingarfærum; ógleði, kvíðverkur, niðurgangur (hægt er að draga úr þessum einkennum með því að taka hylkin með máltíð) og frá taugakerfi; höfuðverkur.

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá við notkun lymecýklíns eru Stevens Johnson heilkenni, bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur og háprýstingur innan höfuðkúpu.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt	Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Bráðaofnæmisviðbrögð Ofnæmi Ofsakláði Ofsabjúgur
Gedræn vandamál	Tíðni ekki þekkt	Þunglyndi Martraðir
Taugakerfi	Algengar	*Höfðuverkur
	Tíðni ekki þekkt	Sundl **Háprýstingur innan höfuðkúpu
Augu	Tíðni ekki þekkt	*Sjóntruflanir
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði Kviðverkur Niðurgangur
	Tíðni ekki þekkt	Uppmagálsverkur Tungubólga Uppköst Garna- og ristilbólga
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt	Gula Lifrabólga
Húð og undirhúð	Tíðni ekki þekkt	Útbrot sem líkjast roðapoti Ljósnaemi Kláði Stevens Johnson heilkenni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Tíðni ekki þekkt	Hiti
Rannsóknaniðurstöður	Tíðni ekki þekkt	Hækkun transamínasa Hækkun alkalínfosfatasa í blóði Hækkun bilírúbíns í blóði

*Klínísk einkenni sem eru m.a. sjóntruflanir eða höfuðverkur ættu að auka líkur á að háprýstingur innan höfuðkúpu greinist.

**Gera skal hlé á meðferðinni ef grunur er um aukinn þrýsting innan höfuðkúpu meðan á meðferð með lymecýklíni stendur).

Almennar aukaverkanir tetracyklína

Greint var frá góðkynja háþrýstingi innan höfuðkúpu og útbungun hausamóta hjá ungbörnum við notkun tetracyklína, hugsanlega með einkennum svo sem höfuðverk, sjóntruflunum m.a. þokusýn, sjónsviðstruflunum (scotomata), tvísýni eða varanlegu sjóntapi.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun tetracyklína og geta þær komið fram með lymecyklíni: kyngingartregða, vélindabólga, sár í vélinda, brisbólga, mislitun tanna, lifrabilun, dreifðir rauðir úlfar.

Óeðlilegur litur tanna og/eða vanþroski glerungs geta komið fram ef lyfið er gefið börnum yngri en 8 ára.

Tilkynnt hefur verið um rauðalosblóðleysi, eósínfíklager og aðra blóðsjúkdóma við meðferð með tetracyklíni.

Greint hefur verið frá blóðnituraukningu utan nýrna sem tengist vefaukandi áhrifum sem geta aukist með notkun þvagræsilyfja við tetracyklínmeðferð.

Eins og á við um öll sýklalyf getur ofvöxtur ónæmra lífvera valdið candida sýkingu, sýndarhimnuristilbólgu (ofvexti *Clostridium Difficile*), tungubólgu, munnbólgu, leggangabólgu eða garna- og ristilbólgu af völdum stafylókokka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar. www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Engin sértæk meðferð er þekkt, en framkvæma skal magaskolun eins fljótt og unnt er. Veita skal stuðningsmeðferð eftir þörfum og viðhalda ríkulegri inntöku vökva.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Tetracyklín

ATC-flokkur: J01AA04

Verkunarháttur

Tetracyklín hafa bakteríuhemjandi virkni í þeirri þéttni sem fæst í plasma og vefjum og eru virk gegn innan- og utanfrumulífverum. Verkunarháttur þeirra byggist á hindrun nýmyndunar próteina í ríbósómum. Tetracyklín hindra aðgengi amínóacyl-tRNA í bakteríunni að mRNA-ríbósómkomplexnum með því að tengjast 30S undireiningu ríbósómsins og hindra þannig að amínósýrur bættist við vaxandi peptíðkeðjuna við nýmyndun próteina. Við notkun í ráðlagðri meðferðarþéttni takmarkast eiturverkanir þeirra við bakteríufrumur.

Verkunarháttur tetracyklína við að minnka sár af völdum þrymlabóla hefur ekki verið skýrður að fullu. Áhrifin virðast hins vegar að hluta tengjast bakteríueyðandi virkni lyfjanna. Eftir inntöku hindra lyfin vöxt næmra lífvera (aðallega *Propionibacterium acnes*) á yfirborði húðarinnar og minnka þéttni frírra fitusýra í húðfeiti. Þessi minnkun frírra fitusýra í húðfeiti getur verið óbein afleiðing hindrunar lípasamyndandi lífvera sem umbreyta þríglýseríðum í fríar fitusýrur eða verið bein afleiðing truflunar á lípasamyndun í þessum lífverum. Fríar fitusýrur hvetja bólumyndun og er talið að þær orsaki hugsanlega bólgin sár þrymlabóla, t.d. bólur, graftarbólur, hnúta, blöðrur. Aðrir verkunarhættir virðast hins vegar einnig taka þátt því klínískur árangur við meðferð gegn þrymlabólum með notkun

tetracyklína til inntöku samsvarar ekki nauðsynlega skerðingu á bakteríuflóru húðarinnar eða minnkun á innihaldi frírra fitusýra í húðfeiti.

Ónæmi

Tetracyklínónæmi hjá propionibakteríum tengist yfirleitt stakri stökkbreytingu (single point) í geninu sem er tákn fyrir 16S rRNA. Klínískir stofnar, ónæmir fyrir tetracyklíni, reyndust hafa cýtosín í stað gúaníns í stöðu sem samsvarar basa 1058 í *Escherichia coli*. Engar vísbendingar eru um að stökkbreytingar í ríbósómum sé hægt að flytja á milli ólíkra stofna eða tegunda af propionibakteríum, eða á milli propionibaktería og annarra örvera á húð.

Ónæmi fyrir tetracyklínum tengist yfirfæranlegum ónæmisþáttum (mobile resistance determinants) í bæði stafýlókókkum og coryneform bakteríum. Þessir þættir geta hugsanlega borist á milli mismunandi bakteríutegunda og jafnvel ættkvísla.

Í ættkvíslunum þremur er ekki hægt að útiloka krossónæmi fyrir flokki makrólíð-linkósamín-streptógramín sýklalyfja.

Stofnar af propionibakteríum sem eru ónæmir fyrir vatnssæknu tetracyklínunum hafa krossónæmi fyrir doxýcyklíni og geta eða geta ekki verið með skert ónæmi fyrir mínócyklíni.

Viðmiðunarmörk

Í núverandi EUCAST töflum eru engin viðmiðunarmörk skráð fyrir *Propionibacterium acnes*.

Næmi fyrir tetracyklínum er tengist samþykkttri ábendingu

<i>Tegundir sem algengt er að séu næmar</i>
--

Gram-jákvæðar loftfælnar

<i>Propionibacterium acnes</i> (klínískir stofnar)*

*Jafnvel þó ónæmi fyrir propionibakteríum í húð greinist, þarf það ekki að endilega að valda meðferðarþætti, því bólgueyðandi virkni tetracyklína verður ekki fyrir áhrifum af ónæmi markbakteríunnar.

5.2 Lyfjahvörf

Við frásög er lymecýklín vatnsrofið hratt í virk tetracyklín og aðra óvirka þætti. Óbundið tetracyklín, sem frásogast hratt, gefur meðferðarþéttni í sermi (>1 míkrog/ml) í a.m.k. 12 klst. Meðferðarþéttni næst í sermi innan einnar klukkustundar og hámarksþéttni í sermi (2-3 míkrog/ml) næst innan 2-3 klst. Ef skammturinn er tvöfaldaður hækkar þéttni í sermi um 80%.

Helmingunartími lymecýklíns í sermi er u.þ.b. 10 klst.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar upplýsingar er þýðingu hafa fyrir þann sem ávísar lyfinu liggja fyrir, til viðbótar þeim er þegar hafa komið fram í öðrum köflum samantektarinnar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vötnuð kísilkvoða
Magnesíumsterat

Botn hylkisins

Títantvíoxíð (E171)

Gelatín

Lok hylkisins

Indigókarmín (E132)

Svart járnnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Gelatín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

15 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynna.

Þynna: 16, 20, 21, 28, 56 og 100 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC hf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/14/097/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. nóvember 2014.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. október 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. ágúst 2023.