

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Udima® 50 mg-Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 57,92 mg Minocyclinhydrochlorid 2H₂O, entsprechend 50 mg Minocyclin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln
Gelbe Kapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akne vulgaris, Rosacea, periorale Dermatitis.

Udima 50 mg-Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Therapie der Akne vulgaris und Rosacea: 2mal täglich (morgens und abends) eine Kapsel mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

Therapie der perioralen Dermatitis: 2mal täglich (morgens und abends) eine Kapsel mit reichlich Flüssigkeit für eine Dauer von etwa 2 Wochen einnehmen. Danach Reduktion auf 1mal täglich eine Kapsel für weitere 1-3 Wochen.

Kinder:

Die Anwendung von Minocyclin kann nicht empfohlen werden, da für die Dosierung für Kinder ab 8 Jahren keine klinischen Daten vorliegen.

Minocyclin ist kontraindiziert bei Kindern unter 8 Jahren, da durch Einlagerungen von Minocyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung der Skelettentwicklung auftreten können. (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Da über Hepatotoxizität im Zusammenhang mit der Einnahme von Minocyclin bereits berichtet wurde, muss die Einnahme von Minocyclin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder in Kombination mit hepatotoxischen Präparaten unter sorgfältiger Überwachung erfolgen. Minocyclin darf nicht angewendet werden bei schweren Funktionsstörungen der Leber (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion soll der Einsatz von Minocyclin nur unter sorgfältiger Überwachung erfolgen; gegebenenfalls muss die Dosis reduziert werden. Minocyclin darf nicht angewendet werden bei schwerer Niereninsuffizienz, da Tetracycline

eine Azidose verstärken, den Katabolismus und den Rest-N im Serum erhöhen können (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Da die Resorption von Minocyclin durch die gleichzeitige Einnahme einer Mahlzeit praktisch nicht beeinflusst wird, kann die Kapsel mit den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Die Therapie ist als Langzeitbehandlung über mindestens 4-6 Wochen durchzuführen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Funktionsstörungen der Leber.
- Frauen während der Schwangerschaft, Neugeborene, Kleinkinder und Kinder unter 8 Jahren, außer bei schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt, vor allem wenn keine anderen Therapien zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Stillzeit
- Gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin (siehe Abschnitt 4.4. und 4.5).
- Minocyclin darf nicht angewendet werden bei schwerer Niereninsuffizienz, da Tetracycline eine Azidose verstärken, den Katabolismus und den Rest-N im Serum erhöhen können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere Tetracycline bildet auch Minocyclin einen stabilen Kalziumkomplex in knochenbildendem Gewebe. Bei Frühgeborenen, die orale Tetracycline in Dosierungen von 25 mg/kg alle 6 Stunden verabreicht erhielten, wurde ein verlangsamtes Fibulawachstum beschrieben, das sich nach Absetzen der Therapie wieder normalisierte.

Die Anwendung von Arzneimitteln der Tetracyclin-Klassen während der Dentition (letzte Hälfte der Schwangerschaft und Kindesalter bis zu 8 Jahren) kann zu bleibenden Zahnverfärbungen (gelblich-grau-braun) führen. Diese Nebenwirkung wurde bei Langzeitanwendung häufiger beobachtet als bei wiederholter Kurzzeitbehandlung. Hypoplasie des Zahnschmelzes wurde ebenfalls beschrieben.

Allergische Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade bis hin zum anaphylaktischen Schock können bei der Anwendung von Minocyclin auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Da eine komplette Kreuzallergie innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht, müssen mit besonderer Sorgfalt entsprechend vorbekannte Überempfindlichkeitsreaktionen erfragt werden (siehe auch Abschnitt 4.3). Beim Auftreten schwerer akuter Überempfindlichkeits- und Immunreaktionen oder schweren Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (z.B. exfoliative Dermatitis, Leyll-Syndrom, arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes) ist Udimax 50 mg sofort abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Pseudotumor cerebri

Die benigne intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) wurde mit der Anwendung von Tetracyclinen in Verbindung gebracht. Diese sind in der Regel vorübergehend, jedoch

wurden Fälle von dauerhaftem Sehverlust sekundär nach benigner intrakranieller Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) bei Anwendung von Tetracyclinen berichtet. Falls Sehstörungen während der Behandlung auftreten, ist eine unverzügliche ophthalmologische Abklärung sicherzustellen. Da der erhöhte intrakranielle Druck über Wochen nach Absetzen des Arzneimittels bestehen bleiben kann, müssen die Patienten überwacht werden bis sich ihr Zustand stabilisiert. Eine gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin und Tetracyclinen muss vermieden werden, weil Isotretinoin ebenfalls dafür bekannt ist, benigne intrakranielle Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) hervorzurufen.

Die längere Anwendung eines Antiinfektivums kann bei Mikroorganismen zur Entstehung von Resistenzen führen, so dass es zu Infektionen mit resistenten Keimen kommen kann. Bei Mikroorganismen können sich Kreuzresistenzen zwischen Tetracyclinen ausbilden und bei Patienten kann es zu einer Kreuzsensibilisierung kommen.

Leberfunktionsstörung

Tetracycline dürfen bei Patienten mit leichten bis moderaten Leberfunktionsstörungen nur mit erhöhter Vorsicht angewendet werden, damit es nicht zu einer Akkumulation mit erhöhter Toxizität kommt. Die Dosierung muss durch eine sorgfältige Kontrolle der Serumspiegel überwacht werden. Hohe Dosen von Tetracyclinen können hepatotoxisch sein (in Form einer diffusen, feintropfigen Fettinfiltration mit schweren Leberfunktionsstörungen) und die begleitende Anwendung weiterer bekanntermaßen hepatotoxischer Arzneimittel darf nur mit höchster Vorsicht erfolgen.

Bei bereits bestehenden Leberschäden, insbesondere bei Gallenabflussstörungen, kann es zu hohen Serumkonzentrationen kommen.

Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz kann die metabolische Wirkung von Tetracyclin eine bestehende Azotämie verstärken.

Lupus erythematoses

Unter der Therapie mit Minocyclin kann es zum Auftreten oder zur Verschlimmerung eines Lupus erythematoses kommen (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko nimmt mit der Dauer der Anwendung zu. Klinisch wurden Gelenkbeschwerden (Polyarthrit und Polyarthralgie) mit negativem Rheumafaktor, Fieber, Abgeschlagenheit, Exanthem und Lymphadenopathie beschrieben. Eosinophile Lungeninfiltrate sind möglich. In den Laborbefunden können erhöhte BSG, Eosinophilie und ein erhöhter ANA-Titer auffällig sein. In diesen Fällen ist Minocyclin sofort abzusetzen.

Myasthenia gravis

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis, da das Risiko einer Verschlimmerung der Erkrankung besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Pseudomembranöse Kolitis

Bei schweren anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Dann ist das Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Hyperpigmentierung

Minocyclin kann an unterschiedlichen Körperstellen eine Hyperpigmentierung hervorrufen. Hyperpigmentierungen können unabhängig von Dosis und Anwendungsdauer auftreten, sie entstehen jedoch häufiger bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen angewiesen werden, jegliche ungewöhnliche Pigmentierung unverzüglich zu melden und Minocyclin soll abgesetzt werden.

Phototoxische Reaktionen

Unter Sonneneinstrahlung kann es zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen mit Erythem, Hautödem, Blasenbildung und seltener auch mit Nagelablösung und -verfärbung (siehe Abschnitt 4.8). Sonnenbaden im Freien oder in Solarien sollte daher während einer Therapie mit Minocyclin vermieden werden.

Myopie

Unter der Gabe von Tetracyclinen kann es zu einer vorübergehenden Myopie (Kurzsichtigkeit) kommen, die zu einer Beeinträchtigung der Sicherheit beim Steuern von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen führen könnte (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes und der Nieren- und Leberfunktion (u.a. harnpflichtige Stoffe, Transaminasen, alkalische Phosphatase) sollten durchgeführt werden.

Minocyclin soll nicht gleichzeitig mit polyvalentem Aluminium, Calcium (auch Milch und Milchprodukte, siehe Abschnitt 4.5.) und Magnesium in Antazida oder Eisenpräparaten sowie medizinischer Kohle und Colestyramin eingenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die intestinale Resorption von Minocyclin kann durch polyvalente Kationen wie Aluminium, Calcium und Magnesium in Antazida oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Kohle und Colestyramin beeinträchtigt werden. Daher sollten derartige Arzneimittel in einem zeitlichen Abstand von 2-3 Stunden eingenommen werden.

Die in Milch und Milchprodukten enthaltenen Calcium-Salze beeinträchtigen die Aufnahme von Minocyclin. Deshalb ist Udima 50 mg ca. 2 bis 3 Stunden vor oder nach der Aufnahme von Milch und Milchprodukten einzunehmen.

Die Kombination einer potentiell nephrotoxischen Methoxyfluran-Narkose und anderer potentiell nephrotoxischer Stoffe mit einer Minocyclin-Therapie kann zu Nierenversagen führen.

Minocyclin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten (oralen Antidiabetika) und Antikoagulanzen vom Cumarintyp verstärken. Bei kombinierter Verabreichung sollte eine Kontrolle der Blutzucker- bzw. der Gerinnungsparameter erfolgen und gegebenenfalls eine entsprechende Dosisreduktion dieser Arzneimittel vorgenommen werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Digoxin kann der Digoxin-Plasmaspiegel erhöht werden.

Barbiturate und andere antikonvulsiv wirksame Pharmaka wie Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon sowie chronischer Alkoholabusus können aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber den Abbau von Minocyclin beschleunigen, so dass unter üblicher Dosierung keine therapeutischen Spiegel erreicht werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Theophyllin können dessen Nebenwirkungen verstärkt werden.

Kurz vor, während und kurz nach einer Minocyclin-Therapie der Akne darf keine Isotretinoin-Therapie angewandt werden, da beide Arzneimittel in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) bewirken können.

Die gleichzeitige Einnahme von Minocyclin und Betalaktam-Antibiotika sollte vermieden werden, da es zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit kommen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat kann dessen Toxizität verstärkt werden.

Alkoholgenuss sollte im Zusammenhang mit der Einnahme von Minocyclin vermieden werden, da es bisweilen zu Unverträglichkeitsreaktionen kommen kann.

Störung von Laboruntersuchungen: Der Nachweis von Harnzucker, -eiweiß und Urobilinogen sowie der Nachweis von Katecholaminen im Urin kann durch Einnahme von Tetracyclinen gestört werden.

Die schädigende Wirkung von Ciclosporin A wird durch Doxycyclin verstärkt. Da Minocyclin zur gleichen Stoffklasse gehört, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wechselwirkung auch mit Udima 50 mg auftritt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Minocyclin soll während der Schwangerschaft nicht gegeben werden. Tierstudien zeigten, dass Tetracycline die Plazentaschranke passieren und toxische Effekte auf den Fötus bewirken können. Es liegen keine kontrollierten Studien beim Menschen vor.

Eine Minocyclin-Therapie während der Schwangerschaft kann beim Feten bzw. Säugling zu einer Verfärbung der Zähne, zu Zahnschmelzdefekten und zu einer Verlangsamung des Knochenwachstums führen.

Stillzeit

Minocyclin erscheint in der Muttermilch und soll während der Stillzeit nicht gegeben werden. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 50 bis 100 % der mütterlichen Plasmakonzentration.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter Einnahme von Tetracyclinen kann es zu einer vorübergehenden Myopie kommen. Minocyclin kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 gemäß dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) nach Systemorganklassen und in abnehmender Häufigkeit unter Verwendung folgender Kategorien aufgelistet:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100, <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
- Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Organsystem	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Durch Candida-Besiedlung der Haut oder Schleimhäute verursachte Mund- und Rachenschleimhautentzündungen (Glossitis,

					Stomatitis), akute Entzündungen der äußeren Geschlechtsorgane und der Scheide bei der Frau (Vulvovaginitis), sowie Pruritus ani
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Reversible Veränderungen im Blut (wie bei jeder Tetracyclin Therapie): Eosinophilie, Leukozytopenie, Neutrozytopenie, Thrombozytopenie	Hämolytische Anämie, Leukozytosen, Bildung von atypischen Lymphozyten, Panzytopenie und toxische Granulationen der Granulozyten		Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen: generalisierte Exantheme (DRESS-Syndrom), Erytheme, Hautjucken, Urticaria, Angioödem, Asthma, fixes Arzneimittel-exanthem, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Lymphadenopathie, Blutbildveränderungen mit Leber- und Nierenbeteiligung, Kopfschmerzen, Arthralgie, lupus-ähnliches Syndrom.	, eosinophile Lungeninfiltrate, Muskelbeschwerden, Exacerbation eines systemischen Lupus erythematoses, Arthritis, Gelenkssteife, geschwollene Gelenke, toxische epidermale Nekrolyse, Lymphadenopathie. Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen wie: Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Herzjagen, Atemnot, Blutdruckabfall bis hin zum anaphylaktischen Schock (mit tödlichem Verlauf). (Siehe Abschnitt 4.4) schwere Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (z.B. exfoliative Dermatitis, Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom). (Siehe Abschnitt 4.4)		Arzneimittel-induzierter Lupus erythematoses mit Gelenkbeschwerden (Polyarthritits und Polyarthralgie) mit negativem Rheumafaktor, Fieber, Abgeschlagenheit, Exanthem, Lymphadenopathie,
Erkrankungen des Nervensystems	Unter Minocyclin treten zentralnervöse Nebenwirkungen häufiger auf als bei anderen Tetracyclinen: vorübergehende Symptome wie Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen,		Reversible Intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) mit Symptomen wie: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Papillenödem		Krämpfe und Sedierung.

	Benommenheit, Übelkeit, Ataxie, verminderte Reizempfindlichkeit, Parästhesie, Müdigkeit.				
Augenerkrankungen		Vorübergehende Myopie, Pigmentablagerungen in der Konjunktiva des Auges (konjunktivale Zysten)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörstörungen, Tinnitus		
Herz-erkrankungen			Pericarditis, Myocarditis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums			Husten, Heiserkeit		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sodbrennen, Magendruck, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühle, Stomatitis, Ösophagitis, Glossitis, Anorexie, leichte Diarrhöen, Rachenschleimhautentzündungen, Schluckbeschwerden		Pankreatitis	Pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt 4.4)	
Leber- und Gallenerkrankungen			hepatische Cholestase, Hepatitis, Hyperbilirubinämie, Gelbsucht, akutes Leberversagen (mit tödlichem Verlauf)		Gefahr von Leberschäden bei Überdosierung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Hautreaktionen	Phototoxische Reaktionen mit Nagelablösung und –verfärbung unter Einwirkung von UV-Strahlen (z.B. Sonnenbaden, Solarien), Alopezie, blaugraue bzw. schwärzliche Hyperpigmentierungen der Haut, der Schleimhäute und der Nägel bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4)	Vaskulitis	phototoxische Reaktionen der belichteten Hautareale mit Erythem, Hautödem, Blasenbildung unter Einwirkung von UV-Strahlen.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenversagen, interstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			schwärzliche Verfärbungen von Zähnen, Zunge, Knochen sowie Schilddrüse (Funktionsstörungen der Schilddrüse sind dabei nicht bekannt)		irreversible Zahnverfärbungen, Zahnschmelzschädigungen und Knochenwachstumsverzögerungen bei Anwendung während der Dentition (letztes

			geworden.)		Trimenon der Schwangerschaft, Zeit nach der Geburt und Kindheit bis zu 8 Jahren).
Unter- suchungen					erhöhte BSG, erhöhter ANA Titer Anstieg von Nierenfunktionswerten (BUN und harnpflichtige Stoffe) bei Langzeitanwendung Anstieg von Leberwerten (Transaminasen) bei Langzeitanwendung

Es sind keine Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ bekannt.

Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation:

Minocyclin ist bei 1maliger oraler Aufnahme in mehrfachen therapeutischen Dosen nicht akut toxisch, es wurden Schwindel, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Akute Minocyclin Intoxikationen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Bei Überdosierung besteht jedoch die Gefahr von parenchymatösen Leber- und Nierenschädigungen sowie einer Pankreatitis.

Therapie von Intoxikationen:

Bei einer oralen Überdosierung von Minocyclin sollte durch Induktion von Erbrechen oder Magenspülung versucht werden, die noch nicht resorbierten Anteile der Substanz aus dem Magen zu entfernen. Die noch verbleibenden Reste von Minocyclin können durch Gabe von Antazida oder Calcium- und Magnesium-Salzen zu nicht resorbierbaren Chelatkomplexen gebunden werden. Minocyclin ist nicht ausreichend dialysierbar, sodass eine Häm- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline,

Minocyclin
ATC-Code: J01AA08

Minocyclin ist ein halbsynthetisches Tetracyclin-Derivat. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms, wodurch die Elongation der Peptidkette unterbrochen wird. Hieraus resultiert eine vorwiegend bakteriostatische Wirkung

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Minocyclin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Zumeist beruht die Resistenz auf dem Vorhandensein von Effluxpumpen, die Tetracycline aktiv aus der Zelle transportieren.
- Als weiterer Mechanismus sind ribosomale Schutzproteine beschrieben, die eine Bindung von Minocyclin an das Ribosom verhindern.
- Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Minocyclin.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Minocyclin mit anderen Tetracyclinen. Tetracyclin-resistente Stämme können empfindlich gegenüber Minocyclin sein.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Minocyclin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 9.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> ²⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹⁾ Tetracyclin-sensible Isolate sind immer Minocyclin-sensibel, aber einige Tetracyclin-resistente Isolate können Minocyclin-sensibel sein. Zur Bestimmung der Minocyclin-Empfindlichkeit von Tetracyclin-resistenten Isolaten sollte die MHK von Minocyclin bestimmt werden.

²⁾ Tetracyclin kann zur Vorhersage der Empfindlichkeit gegen Minocyclin verwendet werden, wenn Minocyclin zur Prophylaxe von Meningokokken-Infektionen verwendet werden soll.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Minocyclin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden

Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Minocyclin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: April 2019):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° ¹
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Tropheryma whippelii</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bartonella henselae</i> °
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Burkholderia cepacia</i> ° ²
<i>Burkholderia mallei</i> °
<i>Burkholderia pseudomallei</i> °
<i>Brucella</i> spp. °
<i>Francisella tularensis</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i> °
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> °
<i>Yersinia enterocolitica</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila psittaci</i> °
<i>Ehrlichia</i> spp. °
<i>Leptospira</i> spp. °
<i>Mycoplasma hominis</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Rickettsia</i> spp. °
<i>Treponema pallidum</i> ° ^Δ
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Die angegebenen Kategorisierungen basieren auch auf Daten zu Doxycyclin und Tetracyclin.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

△ Nur bei Penicillin-Allergie

¹ Minocyclin ist nur zur Therapie okuloglandulärer oder kutaner Listeriosen bei Penicillin-Allergie geeignet.

² Bei Isolaten von Patienten mit cystischer Fibrose wurden Resistenzraten von > 50% berichtet.

³ Minocyclin ist nicht Mittel der Wahl zur Therapie der Pneumokokken-Pneumonie und systemischer Pneumokokken-Infektionen.

Minocyclin ist nicht Mittel der Wahl bei Infektionen durch *Escherichia coli* und andere *Enterobacterales*-Spezies.

Innerhalb der Gruppe der Tetracycline besteht weitgehend eine Kreuzresistenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Minocyclin besitzt eine hohe Lipidlöslichkeit und wird auch nach Einnahme nahezu vollständig resorbiert. Mit einer 1maligen Gabe von 200 mg per os werden Serumspiegel von ca. 4,18 µg/ml nach 1 Stunde und noch 1,38 µg/ml nach 12 Stunden gemessen.

Serumhalbwertszeit: 11 – 17 Stunden

Verteilung

Hohe Gewebekonzentrationen werden insbesondere in der Gallenblase und in der Leber erreicht. Die Liquorwerte liegen bei 50 %, die Werte in der Muttermilch bei 50 – 100 % der Serumkonzentration. Die Proteinbindung beträgt 70-75%.

Biotransformation und Elimination

Minocyclin wird im menschlichen Organismus zu etwa 50 % zu inaktiven Abbauprodukten metabolisiert.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim gesunden Menschen ca. 14 – 22 Stunden; sie kann bei eingeschränkter Nierenfunktion gering, bei Lebererkrankungen erheblich verlängert sein. Die Elimination der aktiven Anteile erfolgt im Wesentlichen über den Darm (über die Galle und durch direkte Sekretion aus dem Blut in das Lumen des Darmtraktes) und zu einem geringen Anteil über die Nieren (etwa 10-15 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies wurden eine Vergrößerung und Verfärbung der Schilddrüse sowie gelbe Verfärbungen der Zähne und Knochen beobachtet.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

In einer Langzeituntersuchung an der Ratte wurden vermehrt benigne Thyroidhyperplasien beobachtet.

Minocyclin wurde bisher nicht bezüglich mutagener Wirkung geprüft.

Reproduktionstoxizität

Ausgedehnte Tierversuche an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise für teratogene Effekte von Tetracyclinen. In der Literatur wird berichtet von Patientinnen mit chronischer Bronchitis, die unter einer Langzeittherapie mit Tetracyclinen gesunde Kinder zur Welt brachten.

In Einzelfällen wurden kindliche Missbildungen (z.B. multiple Skelettabnormalitäten, mangelhafte Muskelentwicklung, Herzvergrößerung, genitale Hypoplasie, Klumpfüße, bilaterale Deformität der Hände) mit der Einnahme von Tetracyclin-Derivaten in Verbindung gebracht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Maisstärke, Magnesiumstearat,

Kapselhülle: Titandioxid (E171), Chinolingelb (E104), Eisenoxidrot (E172), Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung mit Aluminiumfolie.

Packungsgrößen: 10 und 30 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm GmbH

Kleeblattgasse 4/13

1010 Wien

E-Mail: office@dermapharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20149

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. August 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten