

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Minostad 50 mg - Kapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 57,93 mg Minocyclinhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 50 mg Minocyclin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

Orangefarbene Hartgelatine-Kapseln gefüllt mit hellgelbem Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Minostad 50 mg wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren.

Minostad 50 mg ist angezeigt bei Infektionen, die durch gegen Minocyclin-empfindliche Krankheitserreger verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1)

- Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosazea
- Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereiches:  
akute Schübe chronischer Bronchitis, Sinusitis, Otitis media, Pneumonien durch Mykoplasmen und Chlamydien
- Infektionen des Urogenitaltraktes:  
Urethritis durch Chlamydien und *Ureaplasma urealyticum*, akute Prostatitis, unkomplizierte Gonorrhö (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydieninfektion), Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane, Syphilis bei Penicillin-Allergie
- Infektionen und andere Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes:  
Cholera, Yersinien- und Campylobacter-Infektionen, Shigellen-Infektion bei Nachweis der Empfindlichkeit, Malabsorptions-Syndrome wie tropische Sprue und Morbus Whipple, ambulante Therapie von Gallenwegsinfektionen
- Chlamydien-Konjunktivitis und Trachom
- Borreliosen
- seltene Infektionen wie:  
Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose, Melioidose, Pest, Granuloma inguinale

- Umgebungsprophylaxe von Meningokokken-Meningitiden

Minocyclin sollte nur gezielt angewendet werden bzw. nach Erstellung eines Antibiogrammes oder als Alternative, wenn keine anderen Antiinfektiva einsetzbar sind. Bei Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken sollte Minocyclin wegen der unterschiedlichen Resistenzsituation möglichst nicht verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### ***Dosierung***

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

*Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht*

nehmen als erste Dosis 200 mg Minocyclin (4 Kapseln) und an den folgenden Tagen je 2 Minostad 50 mg Kapseln (entsprechend 100 mg Minocyclin) alle 12 Stunden ein.

*Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht*

erhalten initial 4 mg Minocyclin/kg Körpergewicht und an den folgenden Tagen je 2 mg Minocyclin/kg Körpergewicht alle 12 Stunden.

*Kinder unter 8 Jahren:*

Da durch Einlagerungen von Minocyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung der Skelettentwicklung auftreten können, ist Minocyclin bei Kindern unter 8 Jahren kontraindiziert. Davon ausgenommen ist die Behandlung von 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 Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Sonderdosierungen:

*Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosazea*

2-mal täglich 1 Hartkapsel Minostad 50 mg (entsprechend 2-mal 50mg Minocyclin), in der Regel 7-21 Tage.

*Nicht-Gonokokken-Urethritis*

100 mg Minocyclin täglich während 10 - 14 Tagen, als Einzel- oder aufgeteilte Dosis.

*Akute gonorrhoeische Urethritis des Mannes*

2-mal täglich 2 Hartkapseln Minostad 50 mg (entsprechend 2-mal 100 mg Minocyclin pro Tag) über 7 Tage.

*Akute Gonokokken-Epididymitis*

2-mal täglich 2 Hartkapseln Minostad 50 mg (entsprechend 2-mal 100 mg Minocyclin pro Tag) über 10 Tage.

*Akute Gonokokkeninfektion der Frau*

2-mal täglich 2 Hartkapseln Minostad 50 mg (entsprechend 2-mal 100 mg Minocyclin pro Tag) über mindestens 7 Tage.

Der Behandlungserfolg einer Therapie gegen Gonokokkeninfektion soll durch eine kulturelle Kontrolle 3-4 Tage nach Behandlungsende überprüft werden.

#### *Syphilis (primäre und sekundäre Form bei Penicillinallergie)*

Initial 4 Hartkapseln Minostad 50 mg (entsprechend 200 mg Minocyclin), dann alle 12 Stunden 2 Hartkapseln Minostad 50 mg (entsprechend 100 mg Minocyclin) 15 Tage lang.

#### *Umgebungsprophylaxe der Meningokokken-Meningitis*

Erwachsene initial 4 Hartkapseln Minostad 50 mg (entsprechend 200 mg Minocyclin), dann alle 12 Stunden je 2 Hartkapseln Minostad 50 mg (entsprechend 100 mg Minocyclin) über 3 Tage. Kinder ab 8 Jahren initial 4 mg/kg, dann alle 12 Stunden 2 mg/kg über 3 Tage.

#### *Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Plasmahalbwertszeit verlängert sein. Die Dosis muss dem Grad der Funktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4). Es soll nicht mehr als 200 mg innerhalb einer 24-Stunden Periode verabreicht werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz darf Minostad 50 mg nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion*

Die Plasmahalbwertszeit kann bei Lebererkrankungen erheblich verlängert sein. Entsprechend dem Grad der Funktionsstörung muss die Dosis angepasst werden. Bei schwerer Leberfunktionsstörung darf Minostad 50 mg nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Ältere Patienten*

Minocyclin kann bei älteren Patienten mit der normalen empfohlenen Dosierung angewendet werden.

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Minostad 50 mg ist regelmäßig morgens und abends zusammen mit einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch) einzunehmen. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern. Um Ösophagealulcera oder Ösophagitis zu vermeiden, soll Minostad 50 mg nicht im Liegen und nicht unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Minocyclin wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme rasch resorbiert. Es soll jedoch nicht gleichzeitig mit Eisen-, Calcium-, Aluminium- und Magnesium-Präparaten, Antacida sowie Milch oder Milchprodukten verabreicht werden, da diese die Resorption beeinträchtigen (siehe auch Abschnitt 4.5).

#### **Dauer der Anwendung**

Bei üblichen bakteriellen Infektionserkrankungen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Verlauf der Erkrankung. Normalerweise ist eine Behandlungsdauer von 5-21 Tagen ausreichend. Eine Minocyclin-Therapie ist noch 2 – 3 Tage nach Rückgang der Infektionssymptome fortzuführen.

Falls bei nachgewiesener Empfindlichkeit Infektionen mit  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken behandelt werden, muss dies mindestens 10 Tage lang erfolgen, um Spätschäden (z.B. rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis) vorzubeugen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei schweren 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 Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Stillzeit
- gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin oder anderen systemischen Retinoiden (siehe Abschnitte 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**

##### ***Leberfunktionsstörung***

Tetracycline dürfen bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen nur mit erhöhter Vorsichtangewendet werden, damit es nicht zu einer Akkumulation mit erhöhter Toxizität kommt und bei schweren Leberfunktionsstörungen gar nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Dies gilt auch in Verbindung mit Alkohol oder anderen hepatotoxischen Arzneimitteln. 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.

In seltenen Fällen wurden bei oraler oder parenteraler Gabe von Tetracyclinen, einschließlich Minocyclin, abnormale Leberfunktionswerte beschrieben.

##### ***Patienten mit Niereninsuffizienz***

Bei diesen Patienten ist eine Akkumulation von Tetracyclinen möglich. Diese kann möglicherweise eine Lebertoxizität hervorrufen.

Der antianabole Effekt von Tetracyclinen führt möglicherweise zu einem Anstieg der Blutharnstoffwerte. Eine Dosis von 200 mg sollte daher nicht überschritten werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz können diese metabolischen Wirkungen möglicherweise auch zu Azotämie, Hyperphosphatämie oder Azidose führen (siehe Abschnitt 4.3).

##### ***Autoimmune Hepatotoxizität und Lupus erythematodes***

Seltene Fälle von autoimmuner Hepatotoxizität (einschließlich akuten Leberversagens), Einzelfälle von systemischem Lupus erythematodes (SLE) als auch die Exazerbation eines bestehenden SLEs wurden gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko nimmt mit der Dauer der Anwendung zu. Klinisch wurden Gelenkbeschwerden (Polyarthritits 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. Wenn Patienten solche Anzeichen von SLE oder Hepatotoxizität entwickeln oder sich ein bestehender SLE verschlechtert, muss Minocyclin sofort abgesetzt werden.

##### ***Bei schwerer Niereninsuffizienz***

Klinische Studien haben keine signifikante Kumulation des Arzneimittels bei Patienten mit Niereninsuffizienz gezeigt, wenn diese mit den empfohlenen Dosierungen behandelt wurden. In Fällen schwerer Niereninsuffizienz darf Minocyclin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die anti-anabole Wirkung von Tetracyclinen kann einen Anstieg der BUN (blood urea nitrogen) Werte verursachen. Bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion können höhere Serumkonzentrationen an Tetracyclinen zu Azotämie, Hyperphosphatämie und Azidose führen. Wenn

eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt, können selbst die üblichen oralen und parenteralen Dosen zu exzessiver systemischer Kumulation von Minocyclin und einer möglichen Leberschädigung führen.

### ***Myasthenia gravis***

Bei Patienten mit Myasthenia gravis ist Vorsicht geboten, da Tetracycline eine schwache neuromuskuläre Blockade auslösen können und somit das Risiko einer Verschlimmerung der Erkrankung besteht.

### ***Tetracyclin-Kreuzresistenzen und Resistenzentwicklung***

Die längere Anwendung eines Antiinfektivums kann bei Mikroorganismen zur Entstehung von Resistenzen führen, so dass es zu Infektionen mit resistenten Keimen kommen kann. Kreuzresistenzen zwischen Tetracyclinen wurden beschrieben. Minocyclin muss abgesetzt werden, wenn es Symptome einer Superinfektion resistenter Organismen gibt, z.B. Enteritis, Glossitis, Stomatitis, Vaginitis, Pruritus ani oder Staphylokokken Enteritis.

Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken sollten wegen der unterschiedlichen Resistenzsituation nicht mit Minocyclin behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

### ***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, muss mit besonderer Sorgfalt eine Tetracyclin-Allergie in der Anamnese abgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.3). Beim Auftreten schwerer akuter Überempfindlichkeits- und Immunreaktionen oder schwerer Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (z.B. exfoliative Dermatitis, Leyll-Syndrom, arzneimittelinduzierter Lupus erythematosus) ist Minocyclin sofort abzusetzen und entsprechende Gegenmaßnahmen sind einzuleiten (siehe auch Abschnitt 4.8).

### ***Schwere Hautreaktionen***

Schwere Hautreaktionen wie exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Tetracyclinen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Sollten schwere Hautreaktionen auftreten, ist Minocyclin sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten.

### ***Orale Kontrazeptiva***

Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen sollen darauf hingewiesen werden, dass bei Auftreten von Durchfall oder Durchbruchblutungen die empfängnisverhütende Wirkung nicht des Kontrazeptivums nicht mehr mit Sicherheit gewährleistet ist.

### ***Hyperpigmentierungen und Photosensibilisierung***

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

Da Tetracycline, einschließlich Minocyclin, eine Photosensibilisierung hervorrufen können, sind die Patienten bei Beginn der Behandlung auf diese Nebenwirkung aufmerksam zu machen. UV-

Exposition sollte vermieden werden. Bei den ersten Anzeichen einer Reizerscheinung ist die Therapie abubrechen.

### ***Intrakranielle Hypertonie***

Wie auch bei anderen Tetracyclinen wurde eine gewölbte Fontanelle bei Säuglingen und benigne intrakranielle Hypertonie bei Jugendlichen und Erwachsenen gemeldet. Anzeichen dafür können Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Sehstörungen einschließlich verschwommenem Sehen, Skotom oder Diplopie sein. Diese sind in der Regel vorübergehend, jedoch wurden Fälle von dauerhaftem Sehverlust sekundär nach benigner intrakranieller Drucksteigerung 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 oder anderen systemischen Retinoiden und Tetracyclinen muss vermieden werden, weil Isotretinoin ebenfalls dafür bekannt ist, benigne intrakranielle Drucksteigerungen hervorzurufen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

### ***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).

### ***Porphyrie***

Es wurde selten über Porphyrie bei Patienten, die Tetracycline erhalten, berichtet.

### ***Laborwerte und -kontrollen***

Bei Langzeittherapie bzw. wiederholter Anwendung sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes und der Leber- und Nierenfunktion (u.a. harnpflichtige Stoffe, Transaminasen, alkalische Phosphatase) durchgeführt werden.

Vor Beginn und wöchentlich während einer Therapie mit Tetracyclinen sollte das Serumkreatinin bestimmt werden.

### ***Inkompatibilitäten***

Aufgrund der möglichen Komplex-/Chelat-Bildung sind die Mindestdosierungen an Minocyclin einerseits einzuhalten und andererseits wegen dosisabhängiger Nebenwirkungen die Maximaldosierungen an Minocyclin nicht zu überschreiten.

### ***Clostridioides difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD)***

*Clostridioides difficile*-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Minocyclin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von *Clostridioides difficile* führen.

*Clostridioides difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridioides difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist

erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Vancomycin) einzuleiten. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

### ***Ösophagitis und Irritation der Magenschleimhaut***

Bei Patienten, die Tetracycline in Tabletten- oder Kapselform verabreicht erhielten, wurden Fälle von Ösophagitis oder ösophagealer Ulzeration beschrieben. Die meisten dieser Patienten nahmen die Arzneimittel vor dem Zubettgehen oder mit unzureichender Flüssigkeitsmenge ein. Es wird daher empfohlen, Minostad in aufrechter Position und nicht vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Falls es zu einer Irritation der Magenschleimhaut kommt, sollte Minostad gemeinsam mit einer Mahlzeit (ausgenommen Milch und Milchprodukte) eingenommen werden.

### ***Venerische Erkrankungen***

Besteht bei Behandlung einer venerischen Erkrankung gleichzeitig Luesverdacht, sind geeignete diagnostische Maßnahmen (inkl. Dunkelfelduntersuchungen) zu ergreifen. Monatliche serologische Tests sollten über mindestens 4 Monate durchgeführt werden.

### ***Ältere Patienten:***

Klinische Studien mit Minocycline schlossen keine ausreichende Anzahl an Patienten über 65 Jahren ein, um festzustellen, ob diese anders als jüngere Probanden auf das Arzneimittel reagieren. Die Dosierung sollte bei älteren Patienten mit Bedacht gewählt werden, gewöhnlich beginnend am unteren Ende des Dosierungsbereichs, womit die erhöhte Häufigkeit von eingeschränkter Leber-, Nieren- und Herzfunktion, als auch Begleiterkrankungen und -medikationen berücksichtigt werden.

### ***Kinder:***

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 Tetracyclinen während der Zahnentwicklung (letztes Trimenon der Schwangerschaft, Zeit nach der Geburt und Kindheit bis zu 8 Jahre) kann permanente Zahnverfärbungen hervorrufen. Diese Nebenwirkung wurde bei Langzeitanwendung häufiger beobachtet als bei wiederholter Kurzzeitbehandlung. Hypoplasie des Zahnschmelzes wurde ebenfalls gemeldet. Die Anwendung von Minocyclin bei pädiatrischen Patienten unter 8 Jahren darf nur dann erfolgen, wenn zu erwarten ist, dass der mögliche Nutzen die Risiken bei schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen (z.B. Fleckfieber, Q-Fieber) überwiegt, vor allem wenn keine adäquaten alternativen Therapien zur Verfügung stehen.

Obwohl das Risiko einer bleibenden Zahnverfärbung bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren selten ist, sollte die Anwendung von Minocyclin in Fällen, in denen andere Arzneimittel nicht verfügbar oder wahrscheinlich nicht wirksam bzw. kontraindiziert sind, sorgfältig begründet werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Kontraindizierte Kombinationen

- *Systemisch verabreichte Retinoide*

Die gleichzeitige Anwendung mit systemisch verabreichten Retinoiden (z. B. Isotretinoin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Kurz vor, während oder nach einer Behandlung mit Isotretinoin ist von einer Behandlung mit Minocyclin Abstand zu nehmen, da beide Arzneimittel in seltenen Fällen eine vorübergehende intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) bewirken können.

### *Arzneimittel, die die Aufnahme von Minocyclin beeinträchtigen können*

- Aluminium-, Calcium- und Magnesium-Salze in Antazida sowie Eisenpräparate, medizinische Kohle und Colestyramin

Aluminium-, Calcium- und Magnesium-Salze in Antazida sowie Eisenpräparate, medizinische Kohle und Colestyramin vermindern die Aufnahme von Minocyclin in den Körper. Diese Arzneimittel sollten deshalb immer 2-3 Stunden vor oder nach Minostad 50 mg eingenommen werden.

- Calcium

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

- Cimetidin

H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten wie Cimetidin führen durch eine Magensäure-pH-Anhebung zu einer verminderten Resorption von Minocyclin und sollten daher in zeitlichem Abstand eingenommen werden.

### *Arzneimittel zur Behandlung von Anfallsleiden*

Barbiturate und andere antikonvulsiv wirkende Arzneimittel (z.B. Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon) können durch Enzyminduktion den Abbau von Minocyclin in der Leber beschleunigen, so dass unter üblicher Dosierung keine wirksamen Minocyclin-Blutspiegel erreicht werden.

### *Antibiotika*

Die gleichzeitige Einnahme von Minocyclin und Betalaktam-Antibiotika, wie z.B. Penicilline oder Cephalosporine sollte vermieden werden, da es zu einer gegenseitigen Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit kommen kann.

### *Theophyllin*

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Theophyllin können dessen Nebenwirkungen verstärkt werden.

### *Blutzuckersenkende und gerinnungshemmende Arzneimittel*

Minocyclin kann die Wirkung von oralen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ verstärken. Bei gleichzeitiger Gabe muss deshalb eine Kontrolle der Blutzucker- bzw. der Gerinnungsparameter erfolgen und eventuell eine entsprechende Dosisreduktion dieser Arzneimittel vorgenommen werden.

#### *Ciclosporin A*

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 Minostad 50 mg auftritt.

#### *Methotrexat*

Bei gleichzeitiger Anwendung kann die schädigende Wirkung von Methotrexat verstärkt werden.

#### *Methoxyfluran und andere nierenschädigende Arzneimittel*

Die gemeinsame Verabreichung von Minocyclin mit einer Methoxyfluran-Narkose oder anderen Stoffen, die die Niere schädigen können, kann zu Nierenversagen führen.

#### *Digoxin*

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

#### *Alkohol*

Bei ständigem Alkoholmissbrauch kann der Abbau von Minocyclin in der Leber beschleunigt sein (sog. Enzyminduktion), so dass unter üblicher Dosierung keine wirksamen Minocyclin-Blutspiegel erreicht werden. Außerdem kann es bisweilen zu Unverträglichkeiten kommen.

#### *Orale Kontrazeptiva*

Es ist nicht auszuschließen, dass unter der Therapie mit Minostad 50 mg in seltenen Fällen die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva („Pille“) in Frage gestellt sein kann. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nichthormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

#### *Störung von Laboruntersuchungen*

Der Nachweis von Harnzucker, Harnweiß und Urobilinogen sowie der Nachweis von Katecholaminen im Urin kann durch Einnahme von Tetracyclinen gestört werden.

Durch die anabole Wirkung von Minocyclin können die BUN-Werte ansteigen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Minocyclin darf während der Schwangerschaft nur nach strengster Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden und auch nur, wenn andere Antibiotika nicht gegeben werden können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). 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 darf während der Stillzeit nicht gegeben werden. Minocyclin ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 50-100% der mütterlichen Plasmakonzentration. Gegebenenfalls empfiehlt sich Abpumpen und Verwerfen der Milch während der Therapiedauer.

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

Unter der Einnahme von Minocyclin kann es zu einer vorübergehenden Myopie kommen.

Minocyclin kann auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersysteme und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

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	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Orale und anogenitale Candidiasis, Vulvovaginitis	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					Tonsillenkarcinom unter Langzeittherapie mit Minocyclin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenien (Neutropenien), Thrombopenien, Anämien, Leukozytosen, Agranulozytose, Eosinophilie, atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten (vorwiegend bei Langzeittherapie)		

<p>Erkrankungen des Immunsystems</p>	<p>Allergische Reaktionen: generalisierte Exantheme, Erytheme, Hautjucken, Urtikaria und Asthma; seltener Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, fixes Arzneimittelexanthem an den Genitalien und anderen Körperregionen und eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Lymphadenopathie, Blutbildveränderung mit Leber- und Nierenbeteiligung, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen.</p> <p>Lungeninfiltrate (eosinophile, plasmocytische, lymphocytische), Perikarditis, Muskelbeschwerden</p> <p>Verschlimmerung eines systemischen Lupus erythematodes</p> <p>Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes (siehe</p>		<p>Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen: Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Herzjagen, Luftnot (Atemnot), Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock.</p>		
--------------------------------------	--	--	---	--	--

	Abschnitt 4.4)				
Endokrine Erkrankungen				Veränderte Schilddrüsenfunktion, bräunlich-schwarze Verfärbung der Schilddrüse	
Erkrankungen des Nervensystems	durch Vestibularisotoxizität Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Ataxie, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hörstörungen und Myopie.		Eine intrakranielle Drucksteigerung (Intrakranielle Hypertonie), die nach Beendigung der Therapie reversibel ist. (siehe Abschnitt 4.4) Verstärkung einer Myasthenie	gewölbte Fontanelle	Krämpfe, Sedierung
Augenerkrankungen		vorübergehende Myopie unter Einnahme von Tetracyclinen Pigmentablagerungen in der Konjunktiva des Auges (konjunktivale Zysten)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			beeinträchtigt s Hören, Tinnitus		
Herzerkrankungen					Myocarditis, Pericarditis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Dyspnoe	Bronchospasmen, Exazerbation von Asthma, pulmonare Eosinophilie	Pneumonitis
Erkrankungen des	gastrointestinale Störungen			Heiserkeit und Schluckbesch	

Gastrointestinaltrakt	<p>in Form von Sodbrennen, Magendruck, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühlen und leichten bis schweren Diarrhöen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Stomatitis, Glossitis (schwarze Haarzunge), Ösophagitis und Pruritus ani (kologenoanorektales Syndrom). Candida-Besiedelung der Schleimhäute (insbesondere Mund- und Darmschleimhäute) mit Symptomen wie Mund- und Rachenschleimhautentzündung (Glossitis, Stomatitis) sowie Pruritus ani.</p>			<p>werden</p> <p>Ösophagusulcera bei gastroösophagealem Reflux und ösophagealer Passagebehinderung durch haftende Kapseln oder Tabletten (siehe Abschnitt 4.4)</p> <p>schwere und anhaltende Durchfälle während oder nach der Therapie - <i>Clostridioides difficile</i>-assoziierte Durchfälle (CDAD) (siehe Abschnitt 4.4).</p>	
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg von leberspezifischen Enzymen. immunologisch bedingte Hepatitis nichtimmunologische Leberzellschädigungen vor allem bei längerfristiger Therapie	Hepatische Cholestase, Leberversagen, Hyperbilirubinämie, Gelbsucht	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Hautreaktionen (siehe Abschnitt Erkrankungen des Immunsystems).		Nagelablösung und –verfärbung, Alopezie, Erythema multiforme, Erythema nodosum, fixes Arzneimittelexanthem, Photosensibilisierung, Pruritus, Ausschlag, Urticaria	exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom oder Exacerbation eines systemischen Lupus erythematosus, toxisch epidermale Nekrolyse, Vasculitis und Hyperpigmentierung der Nägel	Überempfindlichkeitssyndrom (DRESS) bestehend aus kutanen Reaktionen wie Ausschlag oder exfoliative Dermatitis, Eosinophilie und eines oder mehrerer folgenden Syndrome: Hepatitis, Pneumonitis, Nephritis, Myokarditis, Perikarditis, Fieber und Lymphadenopathie Siehe Abschnitt 4.4
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelenksbeschwerden (Polyarthritis und Polyarthralgie) mit negativem Rheumafaktor, Fieber, Müdigkeit, Exanthem und Lymphadenopathie.		Arthralgie, Lupus-ähnliches Syndrom, Myalgie	Arthritis, Knochenverfärbungen, Fälle einer Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematosus, Steifheit der Gelenke, Gelenkschwellung	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			erhöhte BUN Werte	akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Balanitis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am		Fieber Bei Verabreichung von Minocyclin		reversible schwarzgraue Auflagerungen an den Zähnen Verfärbung	

Verabreichung sort		während der Dentition (letztes Trimenon der Schwangersch aft, Zeit nach der Geburt und Kindheit bis zu 8 Jahre) irreversible Zahnverfärbun g und Zahnschmelzs chädigung sowie eine reversible Knochenwach stumsverzöger ung schwärzliche Verfärbungen von Zähnen, Nägeln und Knochen und der Schilddrüse		der Körperflüssigk eiten	
Untersuchunge n	BSG, Eosinophilie und erhöhte ANA Titer, Verfälschung von Glucose- und Protein- Hartests und Urobilinogen Tests und Catecholamin- Hartests				

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

### ***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

Minocyclin ist bei einmaliger oraler Aufnahme in mehrfachen therapeutischen Dosen nicht akut toxisch. Akute Minocyclin-Intoxikationen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Bei Überdosierung besteht jedoch die Gefahr von parenchymatösen Leber- und Nierenschädigungen sowie einer Pankreatitis.

Bei einer oralen Überdosis von Minocyclin sollte durch eine 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 dialysabel, sodass eine Hämö- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline, Minocyclin  
ATC-Code: J01AA08

#### Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Minocyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese 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.10.0)

Erreger	<b>S</b>	<b>R</b>
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>1)</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1)</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2)</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 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 2020):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° 1
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Tropheryma whippelii</i> °
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<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> °
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Propionibacterium acnes</i> °
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<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> ° <sup>Δ</sup>
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3 3</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<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%.
- Δ Nur bei Penicillinallergie
- ³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.
- 1 Minocyclin ist nur zur Therapie okuloglandulärer oder kutaner Listeriosen bei Penicillinallergie 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.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### ***Resorption***

Nach oraler Applikation wird Minocyclin aus dem oberen Teil des Dünndarms fast vollständig resorbiert. Relevante Plasmaspiegel werden bereits nach 30 Minuten erreicht; maximale Plasmaspiegel von 2-3 mg/l liegen bei oraler Anwendung nach 1-2 Stunden vor (nach einer Einzeldosis von 100 mg). Nach einer einmaligen intravenösen Dosis von 200 mg Minocyclin werden Spitzenkonzentrationen im Plasma von 4-7 mg/l erreicht. Mit einer einmaligen Gabe von 200 mg per os werden Serumspiegel von ca. 4 mg/l nach 1 Stunde und noch ca. 1,4 mg/l nach 12 Stunden gemessen.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim gesunden Menschen ca. 14-22 Stunden; sie kann bei eingeschränkter Nierenfunktion gering, bei Lebererkrankungen erheblich verlängert sein. Die Proteinbindung von Minocyclin beträgt 70-75%.

### ***Verteilung***

Die Verteilung erfolgt rasch im gesamten Organismus. Hohe Gewebekonzentrationen werden insbesondere in der Gallenblase und in der Leber erreicht. Die Penetration der Substanz durch die Meningen ist verglichen mit anderen Tetracyclinen gut: Es werden Liquorspiegel erreicht, die bei entzündeten Meningen 25-30-(50)% der Plasmaspiegel betragen können.

### ***Biotransformation und Elimination***

Minocyclin wird im menschlichen Organismus zu etwa 50% zu inaktiven Abbauprodukten metabolisiert. 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 Verfärbung der Zähne und Knochen beobachtet.

### ***Tumorerzeugendes und mutagenes Potential***

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

Minocyclin ist bezüglich mutagener Wirkungen nur in einem Chromosomenmutagenitätstest in vitro mit negativem Ergebnis geprüft worden.

### ***Reproduktionstoxizität***

Tierversuche gaben einen Hinweis auf teratogene Effekte sowie bezüglich fetotoxischer Effekte auf die Zahnbildung (Verfärbung von Dentin und Schmelz). Beobachtungen an Patientinnen mit chronischer Bronchitis, die unter einer Langzeittherapie mit Tetracyclinen gesunde Kinder zur Welt brachten, liegen vor. Gelegentlich werden in Einzelkasuistiken kindliche Missbildungen mit der Einnahme von Tetracyclin-Derivaten in Verbindung gebracht. So wurde 1977 von einer 33-jährigen Primipara berichtet, die unter Therapie einer Akne mit Clomocyclin (in der Bundesrepublik Deutschland nicht im Handel) schwanger wurde; ihr Neugeborenes wies multiple Skelettanomalien auf sowie mangelhafte Muskelentwicklung, Herzvergrößerung, genitale Hypoplasie und Klumpfüße. Weiterhin wurde von einer Patientin berichtet, die in der Frühschwangerschaft kurzfristig Tetracycline erhalten hatte; sie wurde von einem Kind mit bilateraler Deformität der Hände entbunden.

Auch wenn die genannten Einzelbeobachtungen keine endgültigen Aussagen bezüglich der teratogenen Eigenschaften der Tetracycline zulassen, sollte ihr Einsatz in der Gravidität nicht erfolgen (auch im Hinblick auf die Gefahr der Zahn- und Knochenschädigung des Kindes).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Kapselinhalt: Maisstärke, Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172), gereinigtes Wasser.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Minocyclin kann mit 2- und 3-wertigen Kationen Chelate bilden, die im Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen bestehend aus PVC-Hartfolie und Aluminiumfolie zu 10 und 30 Hartkapseln.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

STADA Arzneimittel GmbH, A-1190 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 1-22027

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.07.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.06.2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

03.2022

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.