

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CycloPel 300 mg Kapseln

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 300 mg Tetracyclin (entsprechend 408 mg Lymecyclin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartgelatinekapsel mit weißem Kapselunterteil und blauem Oberteil.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CycloPel wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) für die Behandlung der folgenden durch Tetracyclin-empfindliche Organismen verursachten Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- mittelschwere bis schwere Akne;
- akute Sinusitis (adäquat diagnostiziert);
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis;
- *Helicobacter pylori*-Infektionen;
- durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Infektionen des Urogenitaltrakts;
- Trachom;
- Rickettsiosen;
- Weichteilinfektionen.

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von CycloPel 300 mg Kapseln zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene:

Akne:

Die übliche Dosis für die Behandlung der chronischen Akne ist 300 mg Tetracyclin (entsprechend 408 mg Lymecyclin) täglich. Die Behandlungsdauer soll mindestens 8 Wochen betragen.

Infektionen:

Für die Behandlung sonstiger Infektionen beträgt die übliche Dosis 300 mg Tetracyclin (entsprechend 408 mg Lymecyclin) zweimal täglich. Wenn höhere Dosen erforderlich sind, können 900-1200 mg Tetracyclin über 24 Stunden gegeben werden.

Bei der Behandlung von sexuell übertragbaren Krankheiten sollen beide Partner behandelt werden.

Ältere Personen (ab 65 Jahren):

Wie auch bei anderen Tetracyclinen sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich.

Kinder bis 12 Jahre

Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht belegt, es sind keine Daten verfügbar.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist eine Anpassung der Dosis und erhöhte Vorsicht erforderlich, bei manifester Niereninsuffizienz darf CycloPel nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

CycloPel darf bei Patienten mit 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollen immer zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

CycloPel darf nicht angewendet werden bei:

- einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Patienten mit manifester Niereninsuffizienz;
- Kindern unter 12 Jahren;
- schwangeren und stillenden Frauen;
- gleichzeitiger Behandlung mit Isotretinoin oder anderen systemischen Retinoiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere Tetracycline bildet auch Lymecyclin 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.

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.

Tetracycline dürfen bei Patienten mit 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 Niereninsuffizienz kann die metabolische Wirkung von Tetracyclin eine bestehende Azotämie verstärken.

Tetracycline können Photosensitivitätsreaktionen (Erythem, Ödem- oder Papelbildung der Haut sowie Onycholyse und Pigmentierung der Nägel) hervorrufen. Jedoch wurden solche nur sehr selten unter der Anwendung von Lymecyclin berichtet.

Ein systemischer Lupus erythematoses kann sich verschlechtern.

Es kann zu einer schwachen neuromuskulären Blockade kommen, so dass die Anwendung bei Myasthenia gravis mit Vorsicht erfolgen sollte.

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Kolitis reichen. Deshalb ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen es während oder nach der Anwendung des Antibiotikums zu Durchfällen kommt. Die Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Flora des Kolons, was zu einer Überwucherung mit *Clostridium difficile* führen kann. Da von CDAD bis zu zwei Monate nach der Gabe von Antibiotika berichtet wurde, sollte die medizinische Vorgeschichte sorgfältig überprüft werden. Das Präparat ist unabhängig von der Indikation abzusetzen. Es sollten mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Bei Behandlung von digitalisierten Patienten mit Tetracyclinen soll auf Überdosierungssymptome geachtet und die Dosis nach Bedarf angepasst werden. Bei Patienten, die unter Tetracyclinen geringere Digoxin-Dosen benötigen, soll auch nach dem Absetzen des Tetracyclins die Digoxin-Plasmakonzentration überwacht und die Digoxin-Dosis nach Bedarf erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Langzeitanwendung sollten regelmäßige Kontrollen von Blutbild sowie Leber- und Nierenfunktion durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Aufnahme von Tetracyclinen kann durch die gleichzeitige Gabe von Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Bismut- und Zinksalzen, Antazida, Bismut-haltigen Ulkustherapeutika, Eisenpräparaten und Quinapril beeinträchtigt werden. Diese Arzneimittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel dürfen zwei bis drei Stunden vor oder nach der Einnahme von CycloPel nicht angewendet werden.

Einige Nebenwirkungen werden unter Tetracyclin-Therapie im Allgemeinen bei Kombination mit Lithium berichtet; eine Interaktion zwischen Lithium und Tetracyclinen ist eine bekannte Wechselwirkung. Die Kombination von Lymecyclin mit Lithium kann einen Anstieg des Lithium-Spiegels im Serum begünstigen. Im Gegensatz zu früheren Tetracyclinen wird die Aufnahme von Lymecyclin durch moderate Mengen (z.B. ein Glas) Milch nicht signifikant beeinträchtigt.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tetracyclin und oralen Retinoiden, oder auch Vitamin A (über 10.000 IU/Tag), besteht die Gefahr einer benignen intrakraniellen Hypertonie (Pseudotumor cerebri).

Unter der Gabe von Tetracyclinen können sich die Wirkungen von Antikoagulantien durch Verminderung der Prothrombinaktivität verstärken.

Eine begleitende Anwendung von Diuretika sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Barbituraten, Phenytoin oder Carbamazepin kann die Tetracyclin-Plasmaspiegel herabsetzen.

Die gleichzeitige Anwendung des Anästhetikums Methoxyfluran erhöht die Nephrotoxizität und kann Berichten zufolge ein tödliches Nierenversagen zur Folge haben.

Tetracycline können die Toxizität von Methotrexat verstärken.

Tetracycline verstärken die Blutzuckersenkung von Sulfonylharnstoff-Derivaten (oralen Antidiabetika) durch Verminderung der Plasmaproteinbindung (es ist deshalb eine sorgfältige Kontrolle der Blutzuckerwerte erforderlich).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Digoxin bzw. Digoxin-Derivaten besteht die Gefahr einer Erhöhung der Digoxin-Plasmakonzentration durch Inaktivierung der Darmreduktion von Digoxin, was zu einer Digoxin-Intoxikation (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, Herzrhythmusstörungen) führen könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin und Tetracyclinen können Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt verstärkt auftreten.

Tetracycline beeinträchtigen den Nachweis von Harnzucker, Harnweiß, Urobilinogen und Katecholaminen im Urin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tetracycline sind plazentagängig.

Tetracycline werden im Wachstumsalter selektiv in Knochen und Zähne eingebaut und können Zahnverfärbungen, Schmelzhypoplasien und eine reversible Verzögerung des Knochenwachstums hervorrufen. Daher darf CycloPel bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Zudem besteht besonders in der Schwangerschaft die Gefahr einer mütterlichen Leberschädigung, die dem klinischen und histopathologischen Bild der akuten Schwangerschaftshepatopathie ähnelt.

Stillzeit

Tetracycline gehen in die Muttermilch über und erreichen in der Muttermilch bis zu 50% der mütterlichen Plasmakonzentration. Daher darf CycloPel bei stillenden Frauen (aufgrund des Risikos von Schmelzhypoplasien, Zahnverfärbungen und reversiblen Verzögerungen des Knochenwachstums beim Kind) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Wirkung von Lymecyclin auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Zudem zeigte Tetracyclinhydrochlorid bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Tagesdosis, die 25-fach höher als die vorgeschlagene humantherapeutische Dosis ist, keine Wirkung auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeuges und Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es kann zu einer vorübergehenden Kurzsichtigkeit sowie Schwindel kommen, wodurch das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter Lymecyclin am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall sowie Erkrankungen des Nervensystems wie Kopfschmerzen.

Die unter Lymecyclin berichteten schwerwiegendsten unerwünschten Ereignisse sind Stevens-Johnson-Syndrom, anaphylaktische Reaktion, angioneurotisches Ödem und intrakranielle Hypertonie.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Neutropenie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion Überempfindlichkeit Urtikaria Angioneurotisches Ödem
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Depressionen, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Schwindel Intrakranielle Hypertonie
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Bauchschmerzen Durchfall
	Nicht bekannt	Epigastralgie Glossitis Erbrechen Enterokolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Ikterus Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Erythematöser Hautausschlag Photosensitivität Juckreiz Stevens-Johnson-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Pyrexie
Untersuchungen	Nicht bekannt	Erhöhte Transaminasen Erhöhte alkalische Phosphatase Blutwerte Erhöhte Bilirubin Blutwerte

Allgemeine unerwünschte Ereignisse unter der Behandlung mit Tetracyclinen:

Unter der Anwendung von Tetracyclinen wurde über eine benigne intrakranielle Hypertonie und eine Fontanellenvorwölbung bei Kleinkindern berichtet. Mögliche Symptome sind

Kopfschmerzen, Sehstörungen einschließlich verschwommenem Sehen, Skotom, Diplopie oder dauerhafter Sehverlust.

Die Behandlung mit CycloPel sollte abgebrochen werden, falls sich Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes entwickeln.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden unter Tetracyclinen im Allgemeinen berichtet und können somit auch unter Lymecyclin auftreten:

Dysphagie, Ösophagitis, Ösophagus-Ulzera, Pankreatitis, Zahnverfärbungen, Hepatitis, Leberinsuffizienz.

Wenn das Arzneimittel bei Kindern unter 8 Jahren angewendet wird, kann es zu Zahnverfärbungen und/oder Schmelzhypoplasien kommen.

Es wurde bei Tetracyclin-Behandlungen über extrarenale Azotämie in Verbindung mit antianabolischer Wirkung berichtet, welche durch den gleichzeitigen Einsatz von Diuretika verstärkt werden kann.

Wie bei allen Antibiotika kann vermehrtes Wachstum von unempfindlichen Organismen eine Candidiasis, pseudomembranöse Kolitis (übermäßiges Wachstum von *Clostridium difficile*), Glossitis, Stomatitis, Vaginitis oder Staphylokokken-Enterokolitis hervorrufen.

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 die folgenden Kontaktdaten 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

Eine spezifische Behandlung steht nicht zur Verfügung, aber es sollte baldmöglichst eine Magenspülung durchgeführt werden. Nach Bedarf sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen und es muss auf eine anhaltend hohe Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline, Lymecyclin

ATC-Code: J01AA04

Wirkmechanismus

Lymecyclin ist ein halbsynthetisches Tetracyclinderivat, welches eine wasserlösliche Kombination aus Tetracyclin, der Aminosäure Lysin und Formaldehyd ist.

Tetracycline wirken bei den verfügbaren Plasma- und Gewebekonzentrationen bakteriostatisch und sind gegen intrazelluläre und extrazelluläre Organismen wirksam. Ihr Wirkmechanismus basiert auf einer Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese. Tetracycline blockieren den Zugang der bakteriellen Aminoacyl-tRNA zum mRNA-Ribosomenkomplex, indem sie an die 30S-Untereinheit des Ribosoms binden und somit die Zuführung von Aminosäuren zur wachsenden Peptidkette in der Proteinsynthese verhindern. Bei der Anwendung in therapeutisch

erreichbaren Konzentrationen ist ihr toxischer Effekt auf die Bakterienzellen begrenzt.

Die genauen Mechanismen, über die Tetracycline die Läsionen bei Akne vulgaris bessern, sind noch nicht vollständig aufgedeckt. Jedoch scheint der Effekt in Teilen aus der antibakteriellen Wirkung der Arzneimittel zu resultieren. Nach der oralen Anwendung hemmen die Arzneimittel das Wachstum empfindlicher Organismen (vorwiegend *Propionibacterium acnes*) auf der Hautoberfläche und reduzieren die Konzentration freier Fettsäuren im Sebum. Die Reduktion freier Fettsäuren im Sebum kann das indirekte Ergebnis der Hemmung Lipase-produzierender Organismen sein, die Triglyceride in freie Fettsäuren umwandeln, oder aber eine direkte Folge des Eingreifens in die Lipaseproduktion dieser Organismen sein. Freie Fettsäuren sind komedogen und gelten als mögliche Ursache für die entzündlichen Akne-Läsionen wie Papeln, Pusteln, Knötchen oder Zysten. Jedoch scheinen auch andere Mechanismen beteiligt zu sein, zumal die klinische Besserung der Akne vulgaris durch die orale Tetracyclin-Therapie nicht notwendigerweise mit einer Eindämmung der Bakterienflora auf der Haut und Minderung des Anteils freier Fettsäuren im Sebum einhergeht.

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.

Resistenzmechanismus

Eine Resistenz gegenüber Tetracyclin 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 Tetracyclin an das Ribosom verhindern.
- Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Tetracyclin.

Es besteht weitgehende Kreuzresistenz innerhalb der Gruppe von Tetracyclinen.

Eine Tetracyclinresistenz bei Propionibakterien ist in der Regel assoziiert mit einer einzelnen Punktmutation auf dem Gen, das 16S rRNA codiert. Es wurde festgestellt, dass Tetracyclin-resistente klinische Isolate Cytosin anstelle von Guanin an einer Stelle aufweisen, die mit der Base 1058 von *Escherichia coli* verwandt ist. Es gibt keinen Hinweis auf eine mögliche Übertragung von Ribosomenmutationen zwischen verschiedenen Stämmen oder Spezies von Propionibakterien bzw. zwischen Propionibakterien und anderen Hautkommensalen.

Die Tetracyclinresistenz ist assoziiert mit mobilen Resistenzdeterminanten, sowohl bei Staphylokokken als auch bei coryneformen Bakterien. Diese Determinanten sind potentiell übertragbar zwischen verschiedenen Spezies und sogar Gattungen von Bakterien.

In allen drei Gattungen kann eine Kreuzresistenz mit Antibiotika der Makrolid-Lincosamid-Streptogramin-Gruppe nicht ausgeschlossen werden.

Die gegen hydrophile Tetracycline resistenten Stämme von Propionibakterien sind kreuzresistent gegen Doxycyclin und können eine reduzierte Empfindlichkeit gegen Minocyclin aufweisen oder nicht.

Grenzwerte

Die Testung von Tetracyclin 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	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l

¹ Der Grenzwert basiert auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der eine Differenzierung zwischen wildtypischen Isolaten und solchen mit verminderter Empfindlichkeit erlaubt.

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 Tetracyclin 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 Tetracyclin 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
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° ¹
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Tropheryma whippelii</i> °
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Bartonella henselae</i> °
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Burkholderia mallei</i> °
<i>Burkholderia pseudomallei</i> °
<i>Brucella</i> spp. °
<i>Francisella tularensis</i> °
<i>Haemophilus ducreyi</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>

<i>Helicobacter pylori</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Pasteurella multocida</i> °
<i>Vibrio cholerae</i> °
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> °
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pestis</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila psittaci</i> °
<i>Chlamydia trachomatis</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>Streptococcus agalactiae</i> +
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</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 z.T. auf Daten zu Doxycyclin.

° 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

¹ Tetracyclin ist nur zur Therapie okuloglandulärer oder cutaner Listeriosen bei Penicillinallergie geeignet.

Tetracyclin ist nicht Mittel der Wahl bei Infektionen durch *Escherichia coli* und anderer *Enterobacteriaceae*-Spezies.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lymecyclin ist ein gut wasserlösliches Pro-Drug von Tetracyclin. Lymecyclin wird nach oraler Applikation im GI-Trakt vor der Resorption sehr schnell zu Tetracyclin, Lysin und Formaldehyd hydrolysiert. In der Folge wird Tetracyclin resorbiert, welches dann in den biologischen Flüssigkeiten und Geweben als wirksames Agens nachgewiesen werden kann. Serumspitzenwerte werden innerhalb von 2–3 Stunden erreicht. Nach oraler Applikation von 300 mg werden Serumkonzentrationen von 2,2 µg/ml (single dose) bzw. 2,8 µg/ml (steady state) erreicht.

Die Resorption von Tetracyclin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme und durch Milchprodukte nicht signifikant beeinflusst. Tetracycline bilden schwerlösliche Chelate mit Ionen wie Aluminium, Calcium, Eisen und Magnesium, was zu einer Verminderung der Resorption führt.

Verteilung

55–64% einer verabreichten Dosis werden an Serumproteine gebunden.

Die Verteilung im Organismus ist ausgedehnt, sowohl in den Geweben als auch in den Körperflüssigkeiten. Das apparente Verteilungsvolumen reicht von 1,3 bis 1,6 l/kg. Tetracycline passieren die Plazenta und gehen in die Muttermilch über.

Biotransformation/Elimination

Tetracyclin wird hauptsächlich über den Urin und nur in geringem Maße über die Galle ausgeschieden. Bei normaler Nierenfunktion werden etwa 65% der verabreichten Dosis innerhalb von 48 Stunden eliminiert. Die Serumhalbwertszeit beträgt etwa 9–12 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Niereninsuffizienz wird die Serumhalbwertszeit etwas verlängert (11–30 Stunden).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien an verschiedenen Tierspezies mit Tetracyclin ergaben Hinweise auf embryotoxische Effekte. Im therapeutischen Dosisbereich gab es bei den Feten Hinweise auf eine Verzögerung des Knochenwachstums, Verfärbungen von Cornea und Linse sowie des Dentins durch Einlagerung von Tetracyclin.

Mutagenität/Kanzerogenität

Untersuchungen zum mutagenen Potential ergaben widersprüchliche Befunde. Es bestehen Hinweise auf eine mutagene Wirkung, deren Relevanz bisher nicht abgeklärt ist. Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Tetracyclin.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Siliciumdioxid-Hydrat
Magnesiumstearat

Kapselunterteil:

Titandioxid (E171)
Gelatine

Blaues Oberteil:

Indigokarmin (E132)
Schwarzes Eisenoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelbes Eisenoxid (E172)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

15 Monate

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

Aluminium/Aluminium-Blisterstreifen
Blister zu 14, 16, 20, 21, 28, 56 und 100 Kapseln
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Pelpharma Handels GmbH
Wohndorfweg 36
A-3001 Tulbing

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 136100

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:	30.03.2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:	27.03.2020

10 STAND DER INFORMATION

Januar 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten