

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Damelium, 408 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 408 mg lymecykliny (*Lymecyclinum*), co odpowiada 300 mg tetracykliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułka żelatynowa, twarda w rozmiarze „0” z niebieskim wieczkiem i białym korpusem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lymecyklina jest wskazana w leczeniu trądziku pospolitego (*acne vulgaris*) o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci dorośli

Zwykle stosowana dawka, w długotrwałym leczeniu trądziku pospolitego o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, to 1 kapsułka na dobę. Leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 8 do 12 tygodni, jednakże istotne jest, aby ograniczyć stosowanie produktu do najkrótszego możliwego czasu i zaprzestać stosowania, kiedy dalsza poprawa jest mało prawdopodobna. Czas leczenia nie powinien przekroczyć 6 miesięcy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Tak jak w przypadku innych tetracyklin, nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Damelium jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dzieciom w wieku powyżej 12 lat może być podawana dawka jak dla pacjentów dorosłych.

Niewydolność nerek

W przypadku niewydolności nerek, szybkość wydalania tetracykliny jest zmniejszona, dlatego normalne dawkowanie może prowadzić do kumulacji. W przypadku niewydolności nerek zaleca się zmniejszenie dawki i ewentualnie kontrolę stężenia w surowicy krwi.

Sposób podawania

Kapsułkę należy popić, co najmniej połową szklanki wody i przyjmować w pozycji stojącej. Kapsułkę

należy przyjąć z lekkim posiłkiem niezawierającym produktów mlecznych.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Damelium jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek tetracyklinę, lub substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- pacjentów z ciężką niewydolnością nerek
- dzieci w wieku poniżej 12 lat
- ciąży i okresu karmienia piersią
- jednoczesnego stosowania doustnych retinoidów i skojarzenia z retinoidami stosowanymi ogólnie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Długotrwałe stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania może powodować występowanie organizmów opornych i nadkażeń.

U mikroorganizmów może rozwinąć się oporność krzyżowa na tetracykliny, a u pacjentów - nadwrażliwość krzyżowa.

Tetracykliny należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ kumulacja zwiększa toksyczność. Konieczne jest uważne monitorowanie dawkowania poprzez kontrolowanie stężenia w osoczu. Wysoka dawka tetracyklin może być hepatotoksyczna, dlatego inne hepatotoksyczne produkty lecznicze należy stosować bardzo ostrożnie.

Tetracykliny mogą powodować nadwrażliwość na światło słoneczne, co objawia się nadmierną opalenizną; jednakże odnotowano tylko bardzo rzadkie przypadki po lymecyklinie. Pacjentów należy poinformować, że taka reakcja może wystąpić i przestrzec, aby unikali bezpośredniej ekspozycji na naturalne i sztuczne światło słoneczne oraz uprzedzić, że leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią pierwsze objawy rumienia skórniego lub dyskomfortu skóry.

Produkt może powodować zaostrenie tocznia rumieniowatego układowego.

Produkt może powodować słabą blokadę nerwowo-mięśniową, dlatego powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z miastenią.

Tetracykliny w pewnym stopniu są wchłaniane przez rozwijające się kości oraz zęby i mogą powodować przebarwienia i hipoplazję szkliwa.

Tetracykliny należy bardzo ostrożnie podawać pacjentom z niewydolnością nerek, ponieważ kumulacja zwiększa toksyczność. Może być konieczne zmniejszenie dawki. Wysokie dawki tetracyklin mogą być nefrotoksyczne.

Podczas leczenia tetracyklinami obserwowano wybrzuszenie ciemiaczka u niemowląt i łagodne nadciśnienie śródczaszkowe u pacjentów dorosłych. Dlatego też leczenie lymecykliną należy zakończyć, jeśli wystąpią objawy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego.

W przypadku umiarkowanie nasilonego trądziku pospolitego, leczenie lymecykliną jest wskazane tylko wtedy, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wchłanianie tetracykliny może być zmienione w przypadku jednoczesnego stosowania soli wapnia, glinu, dydanozyny, magnezu, bizmutu, cynku, produktów zobojętniających kwas żołądkowy, preparatów gojących owrzodzenia zawierających bizmut, preparatów żelaza i chinaprylu.

Dlatego też należy unikać następujących połączeń:

Produkty zobojętniające sok żołądkowy: produkty zobojętniające sok żołądkowy w postaci kompleksów chelatowych zawierających dwu- lub trójwartościowe kationy podawane z tetracyklinami powodują zmniejszenie wchłaniania.

Zgłaszano hamowanie wchłaniania tetracyklin przez sodu dwuwęglan, z powodu zmiany pH.

Chinapryl: tabletki z chinaprylem zawierające magnez, które tworzą kompleksy chelatowe z tetracykliną, powodują zmniejszenie wchłaniania.

Dydanozyna: dydanozyna w postaci tabletek zawiera kationy trójwartościowe, które tworzą kompleksy chelatowe z tetracykliną, powodując zmniejszenie wchłaniania. Brak jest jednak badań eksperymentalnych.

Połączenia, w których zaleca się dostosowanie dawkowania:

Cynk, wapń, żelazo: w leczeniu skojarzonym, wchłanianie tetracyklin jest zmniejszone.

Produkty te nie powinny być stosowane w ciągu dwóch do trzech godzin przed lub po przyjęciu kapsułek zawierających lymecyklinę.

Należy unikać jednoczesnego ogólnego stosowania retinoidów, w tym retinoidów przyjmowanych doustnie, ponieważ może to zwiększać ryzyko łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego.

Po tetracyklinach może wystąpić nasilone działanie leków przeciwzakrzepowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków moczopędnych z powodu ich wpływu na zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi.

Lymecykliną może powodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczenia glukozy w moczu. Może także wpływać na oznaczanie katecholamin w moczu metodą fluorymetryczną, powodując fałszywie zwiększone wartości (metoda Hingerty).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie obserwowano wpływu tetracykliny na rozwój zarodka u zwierząt.

Tetracykliny łatwo przechodzą przez barierę łożyska.

Tetracykliny są selektywnie wchłaniane przez rozwijające kości oraz zęby, co może powodować przebarwienia zębów i hipoplazję szkliwa. Dlatego też nie należy stosować lymecykliny u pacjentek w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Tetracykliny są dystrybuowane do mleka. Dlatego też nie należy stosować lymecykliny u pacjentek karmiących piersią (ryzyko hipoplazji szkliwa lub dyschromii u niemowląt) (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wpływ lymecykliny na płodność u ludzi nie jest znany. U szczurów, tetracykliny powodują zmniejszenie masy jądra, najądrza i pęcherzyków nasiennych. Dodatkowo odnotowano zmniejszenie ruchliwości plemników, odsetka żywych plemników i zmiany histopatologiczne w jądrach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego Damelium na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane, które zgłaszano podczas leczenia lymecykliną to zaburzenia żołądka i jelit: nudności, ból brzucha, biegunka oraz zaburzenia układu nerwowego: ból głowy.

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które zgłaszano podczas leczenia lymecykliną należą: zespół Stevensa-Johnsona, reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy i nadciśnienie

śródczaszkowe.

Zastosowano następujące definicje częstości występowania:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działania niepożądanego	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Nieznana	Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość Pokrzywka Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Nieznana	Zawroty głowy • nadciśnienie wewnątrzczaszkowe
Zaburzenia oka	Nieznana	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności Ból brzucha Biegunka
	Nieznana	Ból w nadbrzuszu Zapalenie języka Wymioty Zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Wysypka z rumieniem Reakcje nadwrażliwości na światło Świąd Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Gorączka
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

* Uwaga: występowanie objawów klinicznych, w tym zaburzeń widzenia lub bólów głowy powinno uprawdopodobnić diagnozę nadciśnienia czaszkowego. Leczenie należy przerwać, jeśli podejrzewa się zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego podczas leczenia lymecykliną.

Działania niepożądane ogólnie dotyczące tetracyklin

Podczas leczenia tetracyklinami obserwowano u niemowląt występowanie łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego i wybrzuszenie ciemiączka z możliwymi objawami, takimi jak: bóle głowy,

zaburzenia widzenia, w tym zamazane widzenie, mroczki, podwójne widzenie lub trwała utrata wzroku.

Ogólnie zgłaszano następujące działania niepożądane po przyjęciu tetracyklin, które mogą wystąpić podczas leczenia lymecykliną: dysfagia, zapalenie przełyku, owrzodzenia, zapalenie trzustki, przebarwienia zębów, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby.

Dyschromia zębów i (lub) hipoplazja szkliwa może wystąpić, jeżeli produkt jest podawany dzieciom młodszym niż 8 lat.

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków namnażanie niewrażliwych organizmów może powodować kandydozy, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy (namnażanie *Clostridium difficile*), zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie pochwy lub gronkowcowe zapalenie jelit.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznego leczenia, ale zalecane jest jak najszybsze płukanie żołądka. Należy rozważyć wdrożenie leczenia wspomagającego oraz utrzymać dużą podaż płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: tetracykliny, kod ATC: J01 AA04

Mechanizm działania

Tetracykliny działają bakteriostatycznie w stężeniach osiągniętych w osoczu i tkankach oraz są skuteczne wobec organizmów wewnątrzkomórkowych i zewnątrzkomórkowych. Mechanizm działania jest oparty na hamowaniu syntezy białek na poziomie rybosomalnym. Tetracykliny blokują dostęp bakteryjnego aminoacylo-tRNA do kompleksu rybosomu mRNA poprzez wiązanie się z podjednostką 30S rybosomu, co uniemożliwia dodanie aminokwasów do powstającego łańcucha peptydowego w procesie syntezy białek. W przypadku podawania w stężeniu terapeutycznym, ich toksyczne działanie jest ograniczone do komórek bakterii.

Dokładne mechanizmy, poprzez które tetracykliny zmniejszają trądzikowe zmiany zapalne nie zostały w pełni wyjaśnione, ale efekt wydaje się częściowo wynikać z antibakteryjnego działania leków. Po podaniu doustnym, leki hamują wzrost organizmów wrażliwych (głównie *Propionibacterium acnes*) na powierzchni skóry i zmniejszają stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w łoju. Zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w łoju może być pośrednio rezultatem hamowania aktywności lipazy produkowanej przez organizmy, która przekształca trójglicerydy w wolne kwasy tłuszczowe lub bezpośrednio może być rezultatem zakłóceń w produkcji lipazy w tych organizmach. Wolne kwasy tłuszczowe powodują powstawanie zaskórników i uważa się, że są prawdopodobną przyczyną trądzikowych zmian zapalnych, np. grudek, krost, guzków, torbieli. Niemniej jednak, inne mechanizmy, które także wydają się zaangażowane w poprawę kliniczną trądziku pospolitego po zastosowaniu doustnego leczenia tetracyklinami, niekoniecznie muszą odpowiadać za zmniejszenie flory bakteryjnej skóry lub zmniejszenie zawartości wolnych kwasów tłuszczowych w łoju.

Mechanizm oporności

Odporność *Propionibacterium* na tetracykliny jest zwykle związana z pojedynczą mutacją punktową w 16S rRNA genu kodującego. W izolatach klinicznych opornych na tetracykliny stwierdzono występowanie cytozyny zamiast guaniny na pokrewnej pozycji z *Escherichia coli* (pozycja 1058). Brak jest dowodów, że mutacje rybosomów mogą być przenoszone między różnymi szczepami lub gatunkami *Propionibacterium* lub między *Propionibacterium* i innymi komensalami skórnymi.

Odporność na tetracyklinę jest związana z mobilnymi determinantami oporności zarówno gronkowców, jak i maczugowców. Te determinanty są potencjalnie przenoszone między różnymi gatunkami, a nawet różnymi rodzajami bakterii.

We wszystkich trzech rodzajach, oporność krzyżowa z grupą antybiotyków makrolid-linkozamid-streptogramina nie może być wykluczona.

Szczepy *Propionibacterium* oporne na hydrofilowe tetracykliny mają oporność krzyżową na doksycyklinę i wykazują lub nie wykazują zmniejszonej wrażliwości na minocyklinę.

Wartości graniczne

W aktualnych tabelach EUCAST nie wymieniono wartości granicznych dla *Propionibacterium acnes*.

Wrażliwość na tetracykliny gatunków istotnych w zatwierdzonych wskazaniach

Zwykle wrażliwe gatunki
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie
<i>Propionibacterium acnes</i> (wyzolowane klinicznie)*

**Nawet jeżeli wykryto oporność propionibacterium skórnego, to nie interpretuje się tego automatycznie jako nieskuteczność terapeutyczną, ponieważ działanie przeciwzapalne tetracyklin nie jest ograniczone przez oporność bakterii docelowych.*

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podczas wchłaniania lymecyklina jest szybko hydrolizowana do aktywnej tetracykliny i innych, nieaktywnych składników. Wolna tetracyklina, która jest szybko wchłaniana, przez co najmniej 12 godzin osiąga stężenia terapeutyczne w surowicy (>1 mikrogram/ml). Terapeutyczne stężenia w surowicy uzyskuje się w ciągu jednej godziny, a maksymalne stężenia w surowicy (od 2 do 3 mikrogramów/ml) występują w ciągu 2 do 3 godzin. Podwojenie dawki powoduje 80% zwiększenie stężeń w surowicy.

Okres półtrwania lymecykliny w surowicy wynosi około 10 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych nieklinicznych, istotnych dla lekarza, które są dodatkowe w stosunku do już uwzględnionych w punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna, uwodniona
Magnezu stearynian

Korpus kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Wieczko:

Indygokarmin (E 132)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

15 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium
Blistry: 16, 20, 21, 28, 56 i 100 kapsułek twardych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych zaleceń.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20960

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lutego 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.07.2016