

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Udima 50 mg, Hartkapsel
Minocyclinhydrochlorid-Dihydrat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 57,92 mg Minocyclinhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 50 mg Minocyclin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Gelbe Hartkapsel

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Schwere Formen der Akne (Acne vulgaris)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

2 Hartkapseln Udima 50 mg täglich (entsprechend 2 mal 50 mg Minocyclin)

Art und Dauer der Anwendung

Udima 50 mg sollte regelmäßig morgens und abends gleichzeitig zusammen mit einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch) in der Regel über einen Zeitraum von 4–6 Wochen eingenommen werden. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Spezielle Hinweise

An Kinder unter 8 Jahren sollte Udima 50 mg nicht verabreicht werden, da es vor Abschluss der Dentitionsphase durch Ablagerung von Calcium-Orthophosphat-Komplexen zu bleibenden Zahnverfärbungen und Zahnschmelzdefekten kommen kann. Außerdem kann es zu einer Verzögerung des Knochenwachstums kommen.

4.3 Gegenanzeigen

Udima 50 mg darf nicht angewandt werden bei Überempfindlichkeit gegen Minocyclin, andere Tetracycline oder sonstige Inhaltsstoffe sowie bei schweren Funktionsstörungen der Leber.

An Kinder unter 8 Jahren sollte Udima 50 mg nicht verabreicht werden, da es vor Abschluss der Dentitionsphase durch Ablagerung von Calcium-Orthophosphat-Komplexen zu bleibenden Zahnverfärbungen und Zahnschmelzdefekten kommen kann. Außerdem kann es zu einer Verzögerung des Knochenwachstums kommen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von Immunreaktionen wie z. B. arzneimittel-induzierter Lupus erythematoses ist Udima 50 mg sofort abzusetzen (s. auch Punkt 4.8 Nebenwirkungen).

Eine Therapie von länger als 21 Tagen erfordert initiale und therapiebegleitende Kontrollen des Differenzialblutbilds, der Nierenretentionswerte und der Lebertransaminasen (s. auch Punkt 4.8 Nebenwirkungen).

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Säuglingen und Kindern bis zu 8 Jahren sollte Udima 50 mg nicht angewendet werden, da bei Feten vom 4. Lebensmonat an, bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr durch die Einlagerung von Tetracyclinen Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können.

Minocyclin ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 50–100 % der mütterlichen Plasmakonzentration.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Arzneimittel, die die Aufnahme von Minocyclin beeinträchtigen können**

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

Arzneimittel zur Behandlung von Anfallsleiden

Barbiturate und andere antikonvulsiv wirkende Arzneimittel (z. B. Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon) können durch sog. 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 Udima 50 mg und Betalaktam-Antibiotika, wie z. B. Penicilline oder Cefalosporine sollte vermieden werden, da es zu einer gegenseitigen Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit kommen kann.

Isotretinoin

Kurz vor, während und kurz nach einer Akne-Behandlung mit Isotretinoin ist von einer Behandlung mit Udima 50 mg Abstand zu nehmen, da beide Arzneimittel in seltenen Fällen vorübergehende Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) bewirken können.

Theophyllin

Bei gleichzeitiger Einnahme von Theophyllin und Tetracyclinen können vermehrt Magen-Darm-Beschwerden auftreten.

Blutzuckersenkende und gerinnungshemmende Arzneimittel

Udima 50 mg kann die Wirkung von oralen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ verstärken.

Ciclosporin A

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

Methotrexat

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

Methoxyfluran und andere nierenschädigende Arzneimittel

Die gemeinsame Verabreichung von Udima 50 mg mit einer Methoxyfluran-Narkose oder anderen Stoffen, die die Niere schädigen können, kann zu Nierenversagen führen.

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 Einnahme von Milch und Milchprodukten einzunehmen.

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.

Hinweis

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

Störung von Laboruntersuchungen

Der Nachweis von Harnzucker, -eiweiß und Urobilinogen sowie der Nachweis von Katecholaminen im Urin kann durch Einnahme von Udima 50 mg gestört werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangere und stillende Frauen sollten Udima 50 mg nicht einnehmen, da es beim Feten und Säugling zu einer Verfärbung der Zähne und zur Verlangsamung des Knochenwachstums kommen kann (siehe auch Punkt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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

Udima 50 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Magen-Darm-Trakt

Während der Behandlung mit Udima 50 mg können gastrointestinale Störungen auftreten in Form von Sodbrennen, Magendruck, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühlen und leichten Diarrhöen. Die Einnahme von Udima 50 mg nach oder mit den Mahlzeiten

kann diese unerwünschten Wirkungen zu einem gewissen Grad reduzieren; die Resorptionsquote wird dadurch nur unwesentlich beeinträchtigt.

Sehr selten wurden Mund- und Rachenschleimhautentzündungen, Heiserkeit und Schluckbeschwerden beobachtet.

Beim Auftreten von schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie sollte der Arzt verständigt werden, weil sich dahinter eine ernstzunehmende Darmerkrankung (pseudomembranöse Enterokolitis) verbergen kann, die sofort behandelt werden muss.

Nervensystem

Unter einer Therapie mit Udima 50 mg treten signifikant häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen auf als bei anderen Tetracyclinen. Frauen sind von diesen Nebenwirkungen häufiger als Männer betroffen. Dabei kommt es zu Symptomen wie Schwindel, Übelkeit, Ataxie und Müdigkeit.

Selten wird eine intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) beobachtet, die nach Beendigung der Therapie reversibel ist. Sie äußert sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise durch ein Papillenödem.

Sinnesorgane

Sehr selten ist eine vorübergehende Myopie unter Einnahme von Tetracyclinen beobachtet worden.

Haut und Hautanhangsgebilde

Allergische Hautreaktionen auf Minocyclin treten gelegentlich auf (siehe den Abschnitt Überempfindlichkeitserscheinungen). Unter Sonneneinstrahlung kann es zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen mit Erythem, Hautödem, Blasenbildung und gelegentlich auch mit Nagelablösung und -verfärbung. Sonnenbaden im Freien oder in Solarien sollte daher während einer Therapie mit Udima 50 mg vermieden werden.

Im Bereich vorausgegangener entzündlicher Hautveränderungen können bei Langzeittherapie mit Udima 50 mg blaugraue Hyperpigmentierungen auftreten. Nach längerer hochdosierter Therapie mit Udima 50 mg sind sehr selten schwärzliche Verfärbungen der Nägel beschrieben worden.

Blut und Blutkörperchen

In seltenen Fällen können wie bei jeder Tetracyclin-Therapie folgende Veränderungen im Blut ausgelöst werden, die reversibel sind: Leukopenien, Thrombopenien, Anämien, Leukozytosen, Eosinophilie, atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten.

Leber- und Gallenwege, Pankreas, Nieren

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr von Leber- und Nierenschäden und einer Pankreatitis.

Unter der Therapie mit Udima 50 mg kann es zu einer immunologisch bedingten Hepatitis kommen. In diesem Falle ist Udima 50 mg sofort abzusetzen. Auch nicht-immunologische Leberzellschädigungen und Nieren-

schäden können vor allem bei längerfristiger Therapie auftreten.

Bei Langzeitanwendung (d. h. mehr als 21 Tage) sollten initial sowie weiterhin regelmäßig das Differenzialblutbild, Nierenretentionswerte und Lebertransaminasen kontrolliert werden.

Überempfindlichkeitserscheinungen

Allergische Reaktionen unter Minocyclin sind selten beobachtet worden. Dazu gehören generalisierte Exantheme, Urtikaria auch mit Quincke-Symptomatik, Erytheme, Hautjucken, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Asthma, fixes Arzneimittelexanthem an den Genitalien und anderen Körperregionen und Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen. In diesen Fällen ist Udima 50 mg sofort abzusetzen und es sind geeignete Gegenmaßnahmen einzuleiten.

Weiterhin ist über Perikarditis sowie über eine Verschlimmerung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet worden.

Unter der Therapie mit Udima 50 mg kann es zu einem Arzneimittel-induzierten Lupus erythematodes kommen. Das Risiko nimmt mit Dauer der Anwendung zu. Klinisch wurden Gelenksbeschwerden (Polyarthritis 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 Udima 50 mg sofort abzusetzen.

Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen sind möglich. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Herzjagen, Luftnot (Atemnot), Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.

Sonstige

Unter einer Therapie mit Udima 50 mg kann es durch Selektion zu einer Candida-Besiedelung der Haut oder Schleimhäute (insbesondere des Genitaltraktes und der Mund- und Darmschleimhäute) kommen mit Symptomen wie Mund- und Rachenschleimhautentzündungen (Glossitis, Stomatitis), akute Entzündungen der äußeren Geschlechtsorgane und der Scheide bei der Frau (Vulvovaginitis) sowie Pruritus ani.

Bei Verabreichung von Minocyclin an Kinder unter 8 Jahren ist gelegentlich eine irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung sowie eine reversible Knochenwachstumsverzögerung beobachtet worden.

Auch bei Erwachsenen sind nach längerer hochdosierter Therapie mit Minocyclin gelegentlich schwärzliche Verfärbungen von Zähnen, Nägeln und Knochen beschrieben worden. Im Bereich vorausgegangener entzündlicher Hautveränderungen können bei

Langzeittherapie mit Udima 50 mg blaugraue Hyperpigmentierungen auftreten.

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 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 dialysabel, so dass eine Häm- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline

ATC-Code: J01AA08

Wirkungsweise

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-intermediäre/-resistente Stämme können empfindlich gegenüber Minocyclin sein.

Grenzwerte

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

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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 aufgrund 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: Dezember 2009):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> °

Die angegebenen Kategorisierungen basieren 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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%. 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.

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

Akute Toxizität

S. Ziffer 4.9 Überdosierung

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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Minocyclin ist bezüglich mutagener Wirkungen nur in einem Chromosomenmutagenitätstest in vitro mit negativem Ergebnis geprüft worden. In einer Langzeituntersuchung an der Ratte wurden vermehrt benigne Thyroidhyperplasien beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Ausgedehnte Tierversuche an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene Effekte. 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 33jährigen Primipara berichtet, die unter Therapie einer Akne mit Clomocyclin schwanger wurde; ihr Neugeborenes wies multiple Skelettanomalitäten 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 entbunden mit bilateraler Deformität der Hände. Auch wenn die genannten Einzelbeobachtungen keine endgültigen Aussagen bezüglich der teratogenen Eigenschaften der Tetracycline zulassen, sollte ihr Einsatz in der Gravidität nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen (auch im Hinblick auf die Gefahr der Leberschädigung bei der Mutter und der Zahn- und Knochenschädigung des Kindes).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Magnesiumstearat
Gelatine
Titandioxid (E171)
Chinolingelb (E104)
Eisenoxidrot (E172)

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

48 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen aus Aluminium- und Kunststoffolie in Packungen zu
20 Kapseln
50 Kapseln
100 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089/64186-0
Fax: 089/64186-130

8. Zulassungsnummer

14225.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27.09.1995/29.01.2007

10. Stand der Information

September 2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt