

Minocyclin-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Minocyclin-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 108 mg Minocyclinhydrochlorid, entsprechend 100 mg Minocyclin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartkapseln mit grünem Kapseloberteil und rosafarbenem -unterteil sowie dem Aufdruck „Mino 100“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Minocyclin ist angezeigt bei Infektionen, die durch gegen Minocyclin empfindliche Krankheitserreger verursacht sind; insbesondere bei

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

Hinweis

Nachgewiesene Infektionen durch Streptokokken und Pneumokokken sollten mit Minocyclin nicht behandelt werden, weil die Resistenzsituation ungünstig ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene und Jugendliche über 50 kg KG:

Initialdosis: 1 x 200 mg Minocyclin, an den folgenden Tagen 100 mg Minocyclin alle 12 Stunden.

Kinder ab 8 Jahren:

Initial 4 mg Minocyclin/kg KG, anschließend 2 mg Minocyclin/kg KG alle 12 Stunden (für diese Altersgruppe stehen geringer dosierte Darreichungsformen zur Verfügung).

Zur Behandlung von Kindern unter 50 kg KG ist das Präparat wegen seiner Dosierungsstärke nicht geeignet.

Sonderdosierungen

- *akute gonorrhoeische Urethritis des Mannes*
2-mal 100 mg Minocyclin/Tag über 7 Tage.
- *akute Gonokokken-Epididymitis*
2-mal 100 mg Minocyclin/Tag über 10 Tage.
- *akute Gonokokkeninfektion der Frau*
2-mal 100 mg Minocyclin/Tag über mindestens 7 Tage.
- *Syphilis (primäre und sekundäre Form bei Penicillinallergie)*
Initial 200 mg Minocyclin, dann alle 12 Stunden 100 mg Minocyclin 15 Tage lang.
- *Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea*
Täglich 1-mal 100 mg Minocyclin/Tag, in der Regel 7-21 Tage.
- *Umgebungsprophylaxe der Meningokokken-Meningitis*
Erwachsene:
initial 200 mg Minocyclin, dann alle 12 Stunden je 100 mg Minocyclin über 3 Tage.
Kinder ab 8 Jahren:
initial 4 mg Minocyclin/kg KG, anschließend 2 mg Minocyclin/kg KG alle 12 Stunden für 3 Tage (für diese Altersgruppe stehen geringer dosierte Darreichungsformen zur Verfügung.).

Hinweise

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

Bei den üblichen bakteriellen Infektionserkrankungen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Verlauf der Erkrankung. Normalerweise ist eine Behandlungsdauer von 5-21 Tagen ausreichend. Falls bei nachgewiesener Empfindlichkeit Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken behandelt werden, muss dies mindestens 10 Tage lang erfolgen, um Spätschäden (z. B. rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis) vorzubeugen.

Art der Anwendung

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln sollten regelmäßig morgens und abends gleichzeitig zusammen mit einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch; siehe Abschnitt 4.5) eingenommen werden. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Die Einnahme sollte nicht im Liegen oder unmittelbar vor dem Schlafen wegen der Gefahr der Entstehung von Ösophagitis/Ösophagealulcera erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Funktionsstörungen der Leber
- An Kinder unter 8 Jahren sollte Minocyclin 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

Allergische Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade bis hin zum anaphylaktischen Schock können bei der Anwendung von Minocyclin auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Da eine komplette Kreuzallergie innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht, müssen mit besonderer Sorgfalt entsprechend vorbekannte Überempfindlichkeitsreaktionen erfragt werden (siehe auch Abschnitt 4.3). Beim Auftreten von allergischen Reaktionen ist Minocyclin sofort abzusetzen und entsprechende Gegenmaßnahmen sind einzuleiten (siehe auch Abschnitt 4.8).

Lupus erythematoses

Unter der Therapie mit Minocyclin kann es zum Auftreten oder zur Verschlimmerung eines Lupus erythematoses kommen (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko nimmt mit der Dauer der Anwendung zu. Klinisch wurden Gelenksbeschwerden (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. In diesen Fällen ist Minocyclin sofort abzusetzen.

Pseudomembranöse Kolitis

Anhaltende schwere Durchfälle können ein Zeichen für eine potenziell lebensbedrohliche pseudomembranöse Kolitis sein (siehe Abschnitt 4.8). Minocyclin sollte abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Leberschädigung

Unter der Therapie mit Minocyclin kann es zu einer immunologisch bedingten Hepatitis kommen (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Falle ist Minocyclin sofort abzusetzen. Auch nicht-immunologische Leberzellschädigungen können vor allem bei längerfristiger Therapie auftreten.

Myasthenia gravis

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

Intrakranielle Hypertonie

Intrakranielle Hypertonie (IH, Pseudotumor cerebri) wurde mit der Einnahme von Tetracyclinen einschließlich Minocyclin in Verbindung gebracht. Zu den klinischen Manifestationen der IH gehören Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Verlust der Sehschärfe. Bei der Fundoskopie kann ein Papillenödem festgestellt werden.

Obwohl sich die IH in der Regel nach Absetzen der Behandlung zurückbildet, besteht die Möglichkeit eines dauerhaften Sehverlusts. Wenn während der Behandlung Symptome einer IH auftreten, muss Minocyclin abgesetzt werden, und es ist eine sofortige augenärztliche Untersuchung erforderlich. Da der Druck in der Schädelhöhle nach Absetzen des Arzneimittels noch wochenlang erhöht bleiben kann, sollten die Patienten bis zu ihrer Stabilisierung engmaschig kontrolliert werden.

Phototoxische Reaktionen

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

Ösophagealulcera/Ösophagitis

Zur Vermeidung von Ösophagealulcera/Ösophagitis sollte das Arzneimittel nicht im Liegen und nicht unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Laborkontrollen

Eine Therapiedauer von länger als 21 Tagen erfordert initiale und therapiebegleitende Kontrollen des Differenzialblutbildes, der Nierenretentionswerte und der Lebertransaminasen.

Inkompatibilitäten

Minocyclin kann mit 2- und 3-wertigen Kationen Chelate bilden, die im Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Milch und Milchprodukte

Die in Milch und Milchprodukten enthaltenen Calcium-Salze beeinträchtigen die Aufnahme von Minocyclin.

Deshalb sind *Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln* ca. 2 bis 3 Stunden vor oder nach der Einnahme von Milch und Milchprodukten einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Arzneimittel/Nahrungsergänzungsmittel, die die Aufnahme von Minocyclin beeinträchtigen können

Aluminium-, Calcium- und Magnesium-Salze, z. B. in Antazida, sowie Eisenpräparate, medizinische Kohle und Colestyramin vermindern die Aufnahme von Minocyclin in den Körper. Diese Arzneimittel sollten deshalb immer 2 bis 3 Stunden vor oder nach *Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln* 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.

Isotretinoin

Kurz vor, während und kurz nach einer Akne-Behandlung mit Isotretinoin ist von einer Behandlung mit Minocyclin 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

Minocyclin 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 Minocyclin zur gleichen Stoffklasse gehört, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wechselwirkung auch mit *Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln* 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.

Alkohol

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

Störung von Laboruntersuchungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher vorliegende, nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tetracyclinen bei Schwangeren haben keine Hinweise auf das Auftreten spezifischer Fehlbildungen ergeben.

Wie auch andere Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe kann Minocyclin beim Fetus in der letzten Hälfte der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren zu dauerhaften Zahnschäden (Verfärbung und Verlust des Zahnschmelzes) und zu einer Verzögerung der Knochenbildung führen.

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Minocyclin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, sollten stillende Frauen nicht mit *Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln* behandelt werden.

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

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

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Pilzinfektionen (z. B. orale und vaginale Candidiasis), Symptome: Glossitis, Stomatitis, Vulvovaginitis, Pruritus ani
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Reversible Veränderungen: Leukopenie, Neutropenie, Anämie inkl. hämolytische Anämie, Leukozytose, Agranulozytose, Thrombopenie, Eosinophilie, atypische Lymphozytose und toxische Granulation der Granulozyten (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen wie Asthma, Serumkrankheitsähnliche Reaktionen mit Fieber, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen (siehe Abschnitt 4.4)		Verschlimmerung eines systemischen Lupus erythematodes, Arzneimittel-assoziiierter Lupus erythematodes, schwere akute Überempfindlichkeitsreaktion bis zum anaphylaktischen Schock (s. Abschnitt 4.4), Überempfindlichkeitssyndrom (DRESS, in einigen Fällen tödlich), das sich in Hautreaktionen (wie Ausschlag oder exfoliative Dermatitis), Eosinophilie und einem oder mehreren der folgen-

Minocyclin-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

					den Symptome äußert: Hepatitis, Pneumonitis, Nephritis, Myokarditis, Perikarditis. Fieber und Lymphadenopathie können ebenfalls vorkommen.
Erkrankungen des Nervensystems			Parästhesie, Hypästhesie, erhöhter intrakranieller Druck (Pseudotumor cerebri; im Allgemeinen reversibel nach Absetzen der Therapie), äußert sich durch: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Papillenödem		Schwindel, Übelkeit, Ataxie und Müdigkeit (Frauen sind häufiger betroffen als Männer), Konvulsionen
Augenerkrankungen		Vorübergehende Myopie			Pigmenteinlagerungen in Cornea, Sklera und Retina, Verlust der Sehschärfe*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Verschlechterung des Gehörs		
Herzerkrankungen					Perikarditis, Myokarditis
Gefäßerkrankungen					Vaskulitis (insbesondere Polyarteriitis nodosa)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sodbrennen, Magendruck, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühle, leichte Diarrhoe			Pseudomembranöse Enterocolitis (siehe Abschnitt 4.4), Heiserkeit, Schluckbeschwerden	Pankreatitis, Stomatitis, Glossitis, schwarze Haarzunge, Ösophagitis, Pruritus ani
Leber- und Gallenerkrankungen					Immunologisch bedingte Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Allergische Hautreaktion: Generalisiertes Exanthem, Urtikaria, Erythema, Hautjucken (siehe Abschnitt 4.4)			Schwärzliche Verfärbung der Nägel nach längerer hochdosierter Therapie	Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, fixes Arzneimittel-exanthem an den Genitalien und anderen Körperregionen, Angioödem, postinflammatorische Hyperpigmentierung

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

					bei Langzeittherapie, phototoxische Reaktionen mit Erythem, Hautödem, Blasenbildung, auch mit Nagelablösung und -verfärbung (s. Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Irreversible Zahnverfärbungen, Zahnschmelzschädigungen und reversible Knochenwachstumsstörungen bei Kindern unter 8 Jahren (siehe Abschnitt 4.3), schwärzliche Verfärbung von Zähnen und Knochen bei Erwachsenen nach längerer hochdosierter Therapie			Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4), Knochenverfärbungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenschäden, vor allem bei langfristiger Therapie evtl. assoziiert mit Hypokaliämie und Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 4.4)			
Störungen des endokrinen Systems			Schilddrüsenverfärbung (ohne Funktionsstörung)	Abnormale Schilddrüsenfunktion	

*siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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, sodass eine Hämö- oder Peritonealdialyse wenig effektiv ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Minocyclin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der 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-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. 12.0)

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

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2022):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° ¹
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Tropheryma whippelii</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bartonella henselae</i> °
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Burkholderia cepacia</i> ° ²
<i>Burkholderia mallei</i> °
<i>Burkholderia pseudomallei</i> °
<i>Brucella</i> spp. °
<i>Francisella tularensis</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i> °
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> °
<i>Yersinia enterocolitica</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Cutibacterium acnes</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydia pneumoniae</i> °
<i>Chlamydia psittaci</i> °
<i>Ehrlichia</i> spp. °
<i>Leptospira</i> spp. °
<i>Mycoplasma hominis</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Rickettsia</i> spp. °
<i>Treponema pallidum</i> ° ^Δ
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter coli</i> ⁺
<i>Campylobacter jejuni</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

^o 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 Penicillin-Allergie

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10 %.

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

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

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

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

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.

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.

Die Proteinbindung von Minocyclin beträgt 70-75 %.

Biotransformation

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

Elimination

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

Die Elimination der aktiven Anteile erfolgt im Wesentlichen über den Darm (über die Galle und durch direkte Sekretion aus dem Blut in das Lumen des Darmtraktes) und zu einem geringen Anteil über die Nieren (etwa 10-15 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

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

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Indigocarmin, Titandioxid, Eisenoxide und -hydroxide.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Hartkapseln

Packung mit 20 Hartkapseln

Packung mit 50 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6801059.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. März 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Minocyclin-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln* wurde keine Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt.

Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von *Minocyclin-ratiopharm[®] 50 mg Hartkapseln* dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Für *Minocyclin-ratiopharm[®] 50 mg Hartkapseln* wurde im Jahr 1991 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 16 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Minocyclin nach Einmalgabe von 2 Hartkapseln *Minocyclin-ratiopharm[®] 50 mg Hartkapseln* bzw. 2 Filmtabletten Referenzpräparat:

	<i>Minocyclin-ratiopharm[®] 50 mg Hartkapseln</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [µg/ml]	1,793 ± 0,518	1,695 ± 0,422
t _{max} [h]	1,83 ± 0,89	2,11 ± 0,83
AUC [h×µg/ml]	23,921 ± 5,770	24,815 ± 4,946

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Minocyclin-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

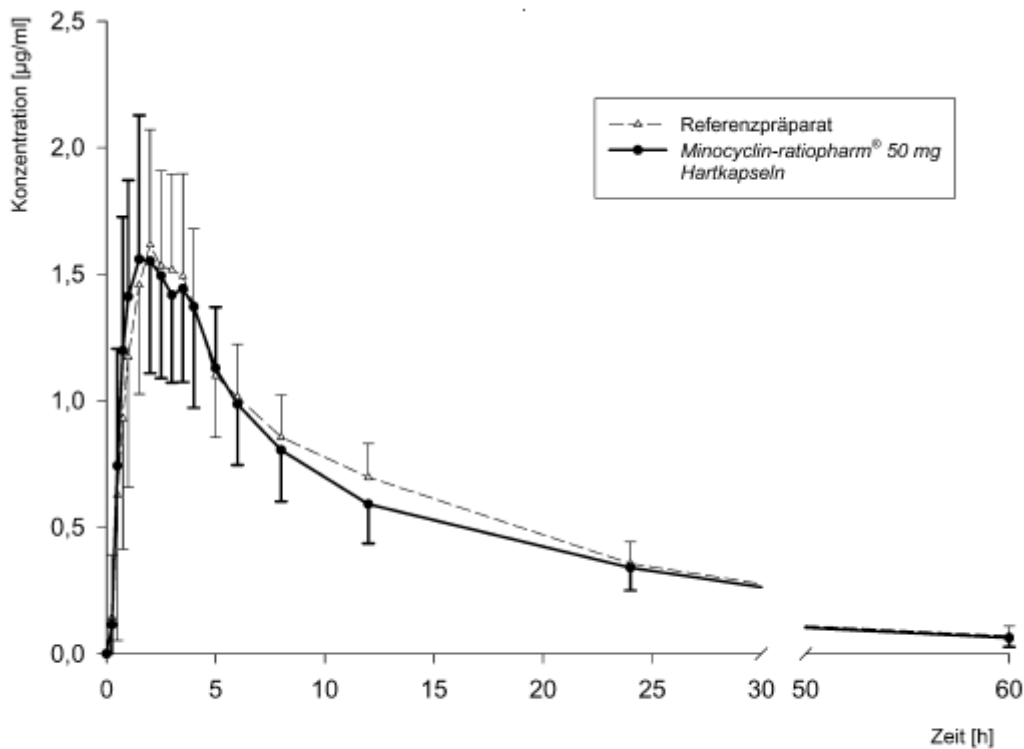


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Minocyclin nach Einmalgabe von 2 Hartkapseln *Minocyclin-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln* bzw. 2 Filmtabletten Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Minocyclin-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 96,4% (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.