Minocyclin-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Minocyclin-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 54 mg Minocyclinhydrochlorid, entsprechend 50 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 50“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Formen der Akne (Acne vulgaris) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

2 Hartkapseln *Minocyclin-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln* täglich (entsprechend 2 mal 50 mg Minocyclin) in der Regel über einen Zeitraum von 4-6 Wochen.

Art der Anwendung
Minocyclin-ratiopharm® 50 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 erythematodes
Unter der Therapie mit Minocyclin kann es zum Auftreten oder zur Verschlimmerung eines Lupus erythematodes kommen (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko nimmt mit der Dauer der Anwendung zu. Klinisch wurden Gelenkbeschwerden (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 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® 50 mg Hartkapseln* ca. 2 bis 3 Stunden vor oder nach der Einnahme von Milch und Milchprodukten einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

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® 50 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 Antikoagulanzien 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® 50 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® 50 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® 50 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.

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, Serumkrankheits-ähnliche Reaktionen mit Fieber, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen (siehe Abschnitt 4.4)		Verschlimmerung eines systemischen Lupus erythematodes, Arzneimittel-assoziierter 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), Eosino-

					philie und einem oder mehreren der folgenden 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 Arzneimittelexanthem an den Genitalien und anderen Körperregionen,

					Angioödem, postinflammatorische Hyperpigmentierung 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 Hämo- 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**
Staphylococcus spp. [1)]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus spp. *(Gruppen A, B, C, G)* [1)]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 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.

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.

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
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)

Anaerobe Mikroorganismen
Cutibacterium acnes°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

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

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

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 Plasmahalbwertzeit 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.

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, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 50 Hartkapseln
Packung mit 100 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)

6801059.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. März 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

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:

	Minocyclin-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln (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

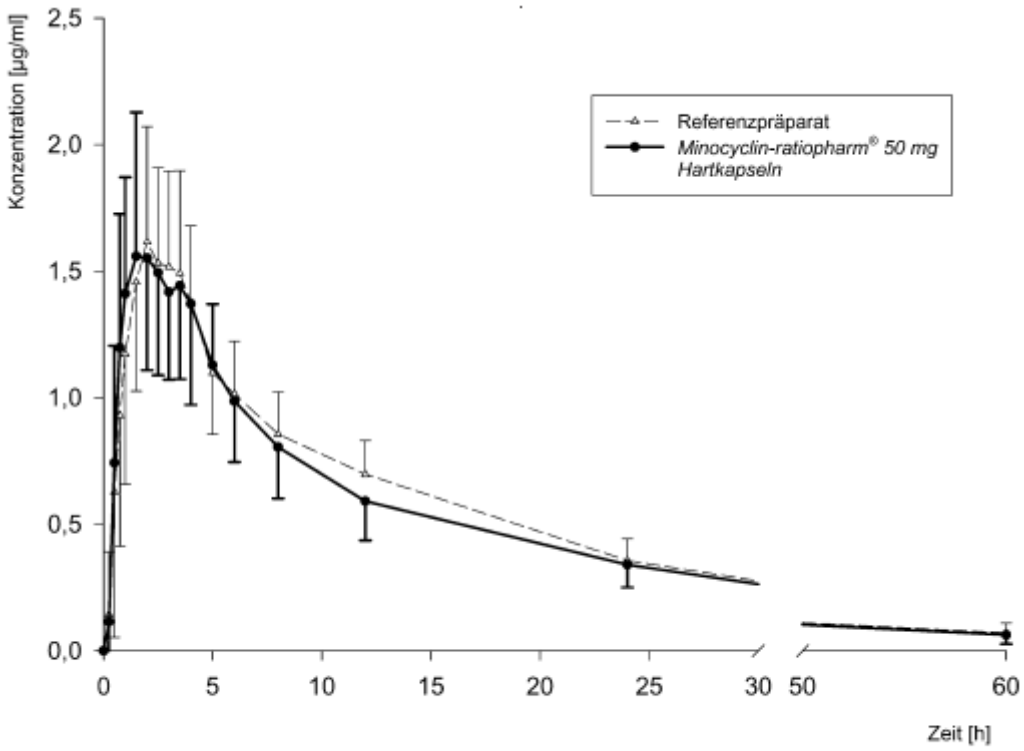

Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Minocyclin nach Einmalgabe von 2 Hartkapseln *Minocyclin-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln* bzw. 2 Filmtabletten Referenzpräparat.

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.