

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIMECICLINA AUROBINDO 408 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 408 mg di limeciclina, equivalenti a 300 mg di tetraciclina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, misura 0, testa blu e corpo bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La limeciclina è indicata nel trattamento dell'acne vulgaris di grado moderato e severo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Si devono tenere in considerazione le Linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

La dose abituale per il trattamento a lungo termine dell'acne da moderata a grave è 1 capsula al giorno. Il trattamento deve essere proseguito per almeno 8-12 settimane; è tuttavia importante limitare l'uso di antibiotici al più breve periodo possibile e interromperne l'utilizzo quando è improbabile osservare un ulteriore miglioramento. La durata del trattamento non deve superare i 6 mesi.

Anziani:

Come per altre tetracicline, non è richiesto alcun aggiustamento specifico della dose.

Popolazione pediatrica:

E' controindicato nei bambini al di sotto dei 12 anni d'età. Nei bambini sopra i 12 anni di età è possibile somministrare il dosaggio degli adulti.

Compromissione renale:

Il tasso di escrezione della tetraciclina è ridotto in presenza di insufficienza renale e pertanto un dosaggio normale in questi casi potrebbe provocare un accumulo. In caso di insufficienza renale si raccomanda di ridurre la dose e possibilmente controllare i livelli sierici.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte con almeno mezzo bicchiere di acqua, stando in posizione eretta. La capsula deve essere assunta con un pasto leggero, privo di latticini.

4.3 Controindicazioni

LIMECICLINA AUROBINDO è controindicata in:

- ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altra tetraciclina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencato al paragrafo 6.1
- pazienti con grave compromissione renale
- bambini al di sotto dei 12 anni d'età
- gravidanza e allattamento
- trattamento concomitante con retinoidi orali e in associazione a retinoidi sistemici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro può provocare la comparsa di organismi resistenti e di sovrainfezioni.

La resistenza crociata tra tetracicline può causare sviluppo di microorganismi e sensibilizzazione crociata nei pazienti.

Le tetracicline devono essere utilizzate soltanto con cautela nei pazienti con disfunzione epatica, onde evitare accumulo e aumento della tossicità. È necessario un attento monitoraggio del dosaggio dei attraverso i livelli sierici. Un elevato dosaggio di tetracicline può risultare epatotossico e si deve esercitare la debita cautela nella somministrazione concomitante di altri farmaci epatotossici.

Le tetracicline possono provocare reazioni di fotosensibilità, che si manifestano sotto forma di una marcata ustione solare; casi molto rari sono stati riportati con la limeciclina. I pazienti devono essere informati della possibilità che una tale reazione si verifichi ed essere avvisati di evitare l'esposizione diretta alla luce solare naturale e artificiale e di interrompere il trattamento ai primi segni di eritema cutaneo o fastidio alla pelle.

Può causare la riacutizzazione del lupus eritematoso sistemico.

Può causare un debole blocco neuromuscolare e deve pertanto essere usata con cautela in presenza di miastenia gravis.

Le tetracicline sono assorbite in qualche misura dalle ossa e dai denti in sviluppo e possono provocare macchie e ipoplasia dello smalto.

Le tetracicline devono essere utilizzate soltanto con estrema cautela nei pazienti con insufficienza renale, onde evitare accumulo e aumento della tossicità. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio. Un elevato dosaggio di tetracicline può risultare nefrotossico.

Durante il trattamento con tetracicline sono state riferite protrusione delle fontanelle negli infanti e ipertensione endocranica benigna negli adulti. Il trattamento deve pertanto essere sospeso in presenza di aumento della pressione endocranica durante la terapia con limeciclina.

Per quanto concerne l'acne vulgaris moderata, la limeciclina è indicata esclusivamente quando il trattamento topico non è efficace.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assorbimento delle tetracicline può essere influenzato dalla somministrazione concomitante di calcio, alluminio, didanosina, magnesio, bismuto e sali di zinco, antiacidi, farmaci antiulcera contenenti bismuto, preparati a base di ferro e quinapril.

Le seguenti associazioni devono pertanto essere evitate:

Antiacidi: gli antiacidi contenenti cationi in forma di- o trivalente formano complessi chelati con le tetracicline, provocando una riduzione dell'assorbimento. È stato riferito che il sodio bicarbonato inibisce l'assorbimento delle tetracicline per la modifica del pH. Quinapril: le compresse di quinapril contengono magnesio, che forma complessi chelati con le tetracicline, con conseguente riduzione dell'assorbimento.

Didanosina: le compresse di didanosina contengono cationi trivalenti, che formano complessi chelati con le tetracicline, con conseguente riduzione dell'assorbimento. Non sono stati tuttavia condotti studi sperimentali.

Associazioni per le quali è raccomandato un aggiustamento della dose:

Zinco, calcio, ferro: nel trattamento concomitante, l'assorbimento delle tetracicline è ridotto.

Questi prodotti non devono essere presi nelle due o tre ore precedenti o successive l'assunzione delle capsule di limeciclina.

L'uso concomitante di retinoidi per via sistemica, inclusi i retinoidi orali, deve essere evitato poiché può aumentare il rischio di ipertensione endocranica benigna. Con le tetracicline può verificarsi un potenziamento dell'effetto degli anticoagulanti. L'uso concomitante di diuretici deve essere evitato poiché tale associazione aumenta i livelli di azoto ureico ematico.

La limeciclina potrebbe causare risultati falsi positivi nei test di determinazione del glucosio nell'urina. Potrebbe inoltre interferire con le determinazioni fluorimetriche delle catecolamine urinarie, causando valori falsamente aumentati (metodo di Hingerty).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'effetto delle tetracicline sullo sviluppo embriofetale nell'animale non è stato riferito.

Le tetracicline attraversano facilmente la barriera placentare.

Le tetracicline sono assorbite in modo selettivo dalle ossa e dai denti in sviluppo e possono provocare macchie sui denti e ipoplasia dello smalto. Pertanto la limeciclina non deve essere somministrata alle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento:

Le tetracicline sono secrete nel latte materno. La limeciclina non deve pertanto essere somministrata a donne che allattano al seno (rischio di ipoplasia dello smalto o discromia dentale nel bambino) (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità:

Nell'uomo l'effetto della limeciclina sulla fertilità non è noto. Nel ratto le tetracicline hanno causato una riduzione del peso di testicoli, epididimo e vescicola seminale. Inoltre, sono state osservate una riduzione della motilità degli spermatozoi, una riduzione della percentuale di spermatozoi vivi e alterazioni dell'istopatologia testicolare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi riferiti con maggiore frequenza con la limeciclina sono patologie gastrointestinali quali nausea, dolore addominale e diarrea e patologie del sistema nervoso come la cefalea.

Gli eventi avversi più gravi riferiti con la limeciclina sono sindrome di Stevens-Johnson, reazione anafilattica, edema angioneurotico e ipertensione endocranica.

Sono usate le seguenti definizioni di frequenza:

Comune $(\geq 1/100, < 1/10)$,
 Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classe organo-sistemica	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione anafilattica Ipersensibilità Orticaria Edema angioneurotico
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non nota	Capogiri *Ipertensione endocranica
Patologie dell'occhio	Non nota	Alterazione della vista
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea Dolore addominale Diarrea
	Non nota	Epigastralgia Glossite Vomito Enterocolite
Patologie epatobiliari	Non nota	Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Rash eritematoso Fotosensibilità Prurito Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Piressia
Esami diagnostici	Non nota	Aumento delle transaminasi Aumento della fosfatasi alcalina ematica Aumento della bilirubina nel sangue

*(N.B.: la manifestazione di sintomi clinici, inclusi disturbi visivi o cefalea, deve far pensare alla possibilità di una diagnosi di ipertensione cranica. Se si sospetta un aumento della pressione endocranica durante il trattamento con linciclina, la somministrazione deve essere interrotta.

Eventi avversi generali delle tetracicline:

In associazione alle tetracicline sono stati riferiti ipertensione endocranica benigna e protrusione delle fontanelle nei bambini piccoli, con possibili sintomi di cefalea, disturbi visivi tra cui offuscamento visivo, scotoma, diplopia o perdita permanente della vista.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti con la somministrazione di tetracicline in generale e potrebbero manifestarsi con la limeciclina: disfagia, esofagite, ulcerazione esofagea, pancreatite, alterazione del colore dei denti, epatite, insufficienza epatica.

Se il medicinale viene somministrato nei bambini di età inferiore a 8 anni, può verificarsi discromia dentale e/o ipoplasia dello smalto.

Come con tutti gli antibiotici, la crescita eccessiva di organismi non sensibili può causare candidosi, colite pseudomembranosa (da crescita eccessiva di *Clostridium difficile*), glossite, stomatite, vaginite o enterocolite stafilococcica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico, ma si deve effettuare una lavanda gastrica con la massima tempestività. Misure di supporto vanno adottate secondo necessità e si deve mantenere un alto apporto di fluidi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tetracicline
Codice ATC: J01AA04

Meccanismo di azione

Le tetracicline esercitano un'azione batteriostatica alle concentrazioni plasmatiche e tissutali disponibili e sono efficaci contro organismi intracellulari ed extracellulari. Il loro meccanismo d'azione si basa sull'inibizione della sintesi delle proteine ribosomiali. Le tetracicline bloccano l'accesso dell'aminoacil-tRNA batterico al complesso mRNA-ribosoma, legandosi alla subunità 30S del ribosoma e impedendo di conseguenza l'aggiunta di aminoacidi alla catena peptidica in crescita nella sintesi proteica. Se somministrate alle concentrazioni raggiungibili con la terapia, il loro effetto tossico si limita alle cellule batteriche. L'esatto meccanismo con cui le tetracicline riducono le lesioni di acne vulgaris non è stato completamente chiarito; tuttavia, tale effetto sembra risultare in parte dall'attività antibatterica di questi farmaci. Dopo somministrazione orale, questi farmaci inibiscono la crescita degli organismi sensibili (principalmente *Propionibacterium acnes*) sulla superficie della pelle e riducono la concentrazione di acidi grassi liberi nel sebo. La riduzione degli acidi grassi liberi nel sebo potrebbe essere un risultato indiretto dell'inibizione degli organismi produttori di lipasi, che convertono i trigliceridi in acidi grassi liberi, oppure potrebbe essere il risultato diretto di un'interferenza con la produzione di lipasi da parte di questi organismi. Gli acidi grassi liberi sono comedogenici e si ritiene che siano una possibile causa delle lesioni infiammatorie dell'acne, come papule, pustole, noduli, cisti. Sembra però che vi siano altri meccanismi implicati, poiché al miglioramento clinico dell'acne vulgaris con la terapia orale a base di tetracicline non corrisponde necessariamente una riduzione della flora batterica della pelle o una riduzione del contenuto di acidi grassi liberi nel sebo.

Meccanismo di resistenza

La resistenza alle tetracicline nei propionibatteri è generalmente associata a una singola mutazione puntiforme all'interno del gene che codifica l'rRNA 16S. Negli isolati clinici resistenti alle tetracicline è stata osservata la citosina al posto della guanina in una posizione affine a quella della base 1058 dell'*Escherichia coli*. Non vi sono evidenze del fatto che le mutazioni ribosomiali possano trasferirsi tra ceppi diversi o specie diverse di propionibatteri, né tra propionibatteri e altri commensali cutanei.

La resistenza alle tetracicline si associa a determinanti di resistenza mobili sia negli stafilococchi sia nei batteri corineformi. Questi determinanti sono potenzialmente trasmissibili tra specie diverse e persino tra generi diversi di batteri.

In tutti e tre i generi non può essere esclusa una resistenza crociata con il gruppo di antibiotici macrolidi-lincosamidi-streptogramine.

I ceppi di propionibatteri resistenti alle tetracicline idrofile mostrano una resistenza crociata con la doxiciclina e possono mostrare o meno una ridotta sensibilità alla minociclina.

Breakpoint

Nelle attuali tabelle EUCAST non sono riportati valori di breakpoint per il *Propionibacterium acnes*.

Sensibilità alle tetracicline delle specie relative all'indicazione approvata

Specie comunemente sensibili

Anaerobi Gram-positivi

Propionibacterium acnes (isolati clinici)*

**Anche se si rileva una resistenza ai propionibatteri cutanei, ciò non si traduce automaticamente in un insuccesso terapeutico, poiché l'attività antinfiammatoria delle tetracicline non è compromessa dalla resistenza nei batteri bersaglio.*

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Durante l'assorbimento, la limeciclina viene idrolizzata velocemente in tetraciclina attiva e in altri costituenti inattivi. La tetraciclina libera, che viene assorbita rapidamente, determina concentrazioni sieriche terapeutiche (> 1 microgrammo/ml) per almeno 12 ore. Le concentrazioni sieriche terapeutiche si raggiungono nell'arco di un'ora e la concentrazione sierica massima (2-3 microgrammi/ml) si raggiunge entro 2-3 ore. Raddoppiando la dose si ottiene un aumento dell'80% delle concentrazioni sieriche.

L'emivita sierica della limeciclina è di circa 10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non esistono dati di natura non-clinica rilevanti per il medico prescrittore oltre a quelli già inclusi in altre sezioni del presente RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale idrata

Magnesio stearato

Corpo della capsula:

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Testa della capsula:

Indigotina (E132)

Ferro ossido nero (E172)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

15 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/Al

Blister: 16, 20, 21, 28, 56 e 100 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

16 capsule in blister AL/AL	AIC n. 042679011
20 capsule in blister AL/AL	AIC n. 042679023
21 capsule in blister AL/AL	AIC n. 042679035
28 capsule in blister AL/AL	AIC n. 042679047
56 capsule in blister AL/AL	AIC n. 042679050
100 capsule in blister AL/AL	AIC n. 042679062

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22/08/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO