

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tefilin®
250 mg Kapseln
Tetracyclinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel Tefilin enthält 250 mg Tetracyclinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile: Gelborange S und Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Tefilin ist eine undurchsichtige, gelbe Kapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Durch Tetracyclin-empfindliche Erreger ausgelöste Infektionen

- der Atemwege z. B.
 - atypische Pneumonien durch Mykoplasmen, Rickettsien und Chlamydien sowie
 - akute Schübe chronischer Bronchitis,
- des Urogenitaltraktes z. B.
 - Harnwegsinfektionen,
 - nichtgonorrhöische Urethritis durch Chlamydia trachomatis oder Ureaplasma urealyticum,
 - Granuloma inguinale sowie bei Kontraindikation von Penicillin unkomplizierte Gonorrhöe und Syphilis
- des Magen-Darm-Traktes (z. B. Cholera, Yersinien- und Campylobacter-Infektionen, Shigellen-Ruhr).

Andere durch Tetracyclin-empfindliche Erreger ausgelöste Infektionen: Brucellose, Chlamydienkonjunktivitis und Trachom.

Infizierte schwere Formen der Akne vulgaris sowie Rosacea, wenn eine systemische antibiotische Therapie erforderlich ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und der Schwere der Erkrankung. Die folgenden Angaben dienen dabei als Richtwerte.

Patienten über 50 kg Körpergewicht

Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht erhalten viermal täglich ein bis zwei Hartkapseln Tefilin (entsprechend 1000 bis 2000 mg Tetracyclinhydrochlorid täglich).

Um eine gleichmäßige bakteriostatische Wirkung zu gewährleisten, sind die Hartkapseln alle 6 Stunden einzunehmen.

Patienten ab dem 8. Lebensjahr mit einem Körpergewicht unter 50 kg

Patienten ab dem 8. Lebensjahr mit einem Körpergewicht unter 50 kg erhalten täglich 25 bis 35 mg Tetracyclinhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht, aufgeteilt auf zwei bis vier Einzelgaben.

Dies entspricht folgenden Dosierungen:

Körpergewicht	Tägliche Dosis	entsprechend Tetracyclinhydrochlorid
15 bis 20 kg	2 Kapseln	500 mg
22 bis 30 kg	3 Kapseln	750 mg
29 bis 40 kg	4 Kapseln	1000 mg
36 bis 50 kg	5 Kapseln	1250 mg

Für die nicht erfassten Körpergewichte stehen Arzneimittel mit anderen Dosisstärken zur Verfügung.

Bei Niereninsuffizienz ist eine Anpassung der Dosis erforderlich.

Da eine gleichzeitige Nahrungszufuhr die Resorption von Tefilin beeinträchtigt, sollte die Einnahme mit einem zeitlichem Abstand von einer Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen erfolgen. Es ist dabei ausreichend Flüssigkeit einzunehmen; Milch und Milchprodukte sind dafür nicht geeignet.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung. Nach Abklingen der akuten Symptome ist die Therapie für 48 (mindestens 24) Stunden fortzusetzen.

Zur Behandlung der Akne vulgaris werden je nach Schwere der Erkrankung während der ersten beiden Wochen zwei bis vier Hartkapseln täglich eingenommen, danach genügt als Erhaltungsdosis eine Hartkapsel täglich.

4.3 Gegenanzeigen

Tefilin darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Tetracyclin oder ein Tetracyclin-Derivat (Parallel-(Kreuz-)Allergie), Gelborange S oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tefilin sollte nicht angewendet werden bei

- Leberschäden, da es bei hohen Dosen zu hepatotoxischen Wirkungen in Form einer diffusen, feintropfigen Fettinfiltration mit schweren Leberfunktionsstörungen kommen kann; Schwangere sind besonders gefährdet, vor allem wenn gleichzeitig eine Nierenerkrankung (z. B. Pyelonephritis) vorliegt.
- Niereninsuffizienz, da die metabolische Wirkung von Tefilin eine bestehende Azotämie verstärken kann. Selbst bei geringer Einschränkung der Nierenfunktion ist von Tefilin abzuraten.

Tefilin darf bei Kindern unter 8 Jahren nur bei vitaler Indikation angewendet werden, da es zu irreversiblen Zahnschäden (Verfärbungen, Schmelzdefekte, erhöhte Kariesanfälligkeit) und bei Kleinkindern zu einer reversiblen Verzögerung des Knochenwachstums kommen kann (Tetracyclin lagert sich in Geweben mit einem hohen Calciumumsatz unter Bildung von Calcium-Chelat-Komplexen ab; siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

Gelborange S kann allergische Reaktionen auslösen. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Man-

gel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tefilin nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tefilin verstärkt

- die Blutzuckersenkung von Sulfonylharnstoff-Derivaten (oralen Antidiabetika) durch Verminderung der Plasmaproteinbindung (es ist deshalb eine sorgfältige Kontrolle der Blutzuckerwerte erforderlich),
- die Wirkung von Antikoagulantien vom Cumarintyp durch Verminderung der Prothrombinaktivität,
- die Nephrotoxizität einer Methoxifluran-Narkose und
- die Toxizität von Methotrexat.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Digoxin kann der Digoxin-Plasmaspiegel erhöht werden.

Barbiturate und andere Medikamente, die bei Anfallsleiden eingenommen werden, wie Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon sowie chronischer Alkoholabusus können aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber den Abbau von Tetracyclin beschleunigen, so dass unter üblicher Dosierung keine wirksamen Tetracyclin-Konzentrationen erreicht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin und Tetracyclinen können Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt verstärkt auftreten.

Durch gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin und Cyclosporin A kann die toxische Wirkung von Cyclosporin A erhöht werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wechselwirkung auch mit Tetracyclin möglich ist.

Die gleichzeitige Einnahme von Tetracyclin und Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) sollte vermieden werden, da sie zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit führen kann.

Der Nachweis von Harnzucker, Harneiweiß, Urobilinogen und Katecholaminen im Urin kann durch Tefilin beeinträchtigt werden.

Es ist nicht auszuschließen, dass unter der Therapie mit Tefilin in seltenen Fällen die empfängnisverhütende Wirkung hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigt wird. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht-hormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Die enterale Resorption von Tefilin wird vermindert durch Substanzen (z. B. Antacida oder Nahrungsmittel wie Milch), die im Darm mit Tefilin Chelat-Komplexe bilden, da sie mehrwertige Kationen wie Calcium, Aluminium, Zink, Magnesium oder Eisen enthalten. Die Resorption von Tetracyclin aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch medizinische Kohle und Colestyramin beeinträchtigt werden. Es ist deshalb zwischen den Einnahmen ein Abstand von zwei bis drei Stunden einzuhalten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tefilin darf in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei vitaler Indikation angewendet werden, da es beim Feten zu irreversiblen Zahnschäden (Verfärbungen, Schmelzdefekte, erhöhte Kariesanfälligkeit) sowie zu einer reversiblen Verzögerung des Knochenwachstums kommen kann.

Zudem besteht besonders in der Schwangerschaft die Gefahr einer mütterlichen Leberschädigung, die nach dem klinischen und histopathologischen Bild der akuten Schwangerschaftshepatopathie ähnelt.

Die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva kann beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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

In vereinzelten Fällen (< 0,01 %) kann es zu einer vorübergehenden Kurzsichtigkeit kommen, wodurch die Seheleistung und somit das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde 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)

Die bei Kindern und bei Niereninsuffizienz möglichen Nebenwirkungen sind bereits im Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beschrieben.

Sehr häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen in Form von Nausea, Erbrechen und Diarrhöe (besonders bei Dosierungen, die den täglichen Höchstwert von 2 g Tetracyclin überschreiten; s. Ziffer 12 „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“). Sie sind bedingt durch eine direkte säurebedingte Darmwandreizung bzw. durch Überwucherung des Darmes mit resistenten Bakterien oder Pilzen.

Weiterhin können Nebenwirkungen wie Stomatitis, Glossitis, Pharyngitis und Vulvo-Vaginitis auftreten, die ebenfalls durch Störung der normalen Flora und damit einhergehender Überwucherung der Schleimhäute mit resistenten Keimen bzw. *Candida albicans* hervorgerufen werden.

Gelegentliche Nebenwirkungen sind

- Pseudomembranöse Enterokolitiden mit massiven schleimigen oder auch blutigen Durchfällen. Sie beruhen auf einer Überwucherung des Darmes mit *Clostridium difficile*, eventuell auch auf einer Selektion resistenter Staphylokokken-Stämme.

In solchen Fällen, die lebensbedrohlich sein können, ist Tefilin sofort abzusetzen. Therapeutische Maßnahmen sind Rehy-

drierung, Elektrolytausgleich und Gabe eines geeigneten Antibiotikums.

- Allergische Reaktionen (Exantheme, Angioödem und anaphylaktischer Schock).
- Schwere Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom), die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Gabe Tetracyclin-haltiger Arzneimittel beobachtet wurden, ohne dass bisher ein Kausalzusammenhang bewiesen werden konnte.
- Reversible hämatologische Veränderungen (Neutropenie und hämolytische Anämie, vereinzelt auch thrombozytopenische Purpura).

Bei Sonnenlichtexposition sind phototoxische Nebenwirkungen möglich (Erythem, Ödem- oder Papelbildung der Haut sowie Onycholyse und Pigmentierung der Nägel).

Selten kann eine reversible intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) auftreten. Sie äußert sich bei Säuglingen durch eine Vorwölbung der großen Fontanelle, bei älteren Kindern und Erwachsenen durch Papillenödem mit Sehstörungen und Kopfschmerzen.

Sehr selten wurde eine akute Pankreatitis gesehen.

Bei Einnahme überalterter Hartkapseln kann durch deren Zerfallsprodukte gelegentlich ein Pseudo-Fanconi-Syndrom ausgelöst werden. Es äußert sich durch Polyurie, Aminoacidurie, Glukosurie, Proteinurie, Hypokaliämie und renale tubuläre Azidose. Tefilin darf daher auf keinen Fall nach dem Verfallsdatum angewendet werden.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion bzw. nach versehentlicher Überdosierung (3 g Tetracyclin pro Tag und mehr) kann es zu Leberschäden kommen. Daher ist bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich.

Der Farbstoff Gelborange S kann allergische Reaktionen auslösen.

Bei unsachgemäßer Einnahme (z. B. im Liegen) von Tetracyclin-haltigen Hartkapseln können diese an der Ösophagus Schleimhaut festkleben und zu Ösophagusulcerationen führen.

Hinweise für die Behandlung

Bei Langzeitanwendung sollten regelmäßige Kontrollen von Blutbild sowie Leber- und Nierenfunktion durchgeführt werden.

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

Symptome einer Überdosierung

Bei therapeutischer Anwendung wird Tefilin in der Regel gut vertragen. Grenzdosierungen sollten nicht überschritten werden.

Akute Überdosierungssymptome zeigen sich als Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, zentralnervöse Erregungszustände und Kollaps. In vereinzelten Fällen kann es zu einer Leberschädigung kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei oralen Darreichungsformen kann durch Induktion von Erbrechen oder Magenspülung der noch im Magen verbliebene Anteil entfernt werden; Antacida oder Calcium- und Magnesiumsalze können durch Chelatbildung die weitere enterale Resorption verhindern.

Durch Hämodialyse wird Tetracyclin nur geringfügig entfernt, die Peritonealdialyse ist unwirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tetracyclin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum mit einem Naphthacen-Ringsystem.

ATC-Code: J01AA07

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Tetracyclin 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 vom 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 Tetracyclin 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 Tetracyclin an das Ribosom verhindern.
- Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Tetracyclin.

Es besteht weitgehende Kreuzresistenz innerhalb der Gruppe von Tetracyclinen.

Grenzwerte

Die Testung von Tetracyclin 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.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 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 auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Tetracyclin 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 Tetracyclin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2010):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Listeria monocytogenes</i> ° ¹
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Tropheryma whippelii</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bartonella henselae</i> °
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Burkholderia mallei</i> °
<i>Burkholderia pseudomallei</i> °
<i>Brucella</i> spp.°
<i>Francisella tularensis</i> °
<i>Haemophilus ducreyi</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i> °
<i>Vibrio cholerae</i> °
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> °
<i>Yersinia enterocolitica</i> °

<i>Yersinia pestis</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydomphila psittaci</i> °
<i>Chlamydia trachomatis</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>Streptococcus agalactiae</i> + ^Δ
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i> °
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Die angegebenen Kategorisierungen basieren z. T. auf Daten zu Doxycyclin.

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

\$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

Δ Nur bei Penicillinallergie

¹ Tetracyclin ist nur zur Therapie okuloglandulärer oder cutaner Listeriosen bei Penicillinallergie geeignet.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion oder Kurzinfusion einer einmaligen Dosis von 500 mg Tetracyclinhydrochlorid werden nach 1 Stunde Plasmaspiegel von 4 bis 5 mg/l erreicht; bei mehrfacher Dosierung mit einem Intervall von 12 Stunden tritt eine gewisse Kumulation ein mit Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 6,4 mg/l.

Nach oraler Anwendung von 500 mg Tetracyclinhydrochlorid werden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 2 bis 4 Stunden erreicht, sie betragen durchschnittlich 3,0 bis 4,3 mg/l nach einer Einzeldosis von 500 mg. Bei wiederholter oraler Gabe von 500 mg Tetracyclinhydrochlorid

rid alle 6 Stunden an Erwachsene mit normaler Nierenfunktion stellt sich ein Fließgleichgewicht mit Plasmakonzentrationen von 1,5 bis 4,3 mg/l ein. Dabei bewirkt eine Dosiserhöhung keinen proportionalen Anstieg der Plasmakonzentrationen.

Die enterale Bioverfügbarkeit von Tetracyclin und Tetracyclinhydrochlorid beträgt bei Einnahme auf nüchternen Magen bei Erwachsenen 75 bis 80 %.

Die Plasma-Halbwertszeit wird bei nieren-gesunden Erwachsenen mit 8 bis 9 Stunden benannt; sie kann bei Niereninsuffizienz je nach Ausmaß der Beeinträchtigung erheblich verlängert sein. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 36 bis 64 %.

Nach intramuskulärer Anwendung von Tetracyclinhydrochlorid findet nur eine geringe Resorption statt, die zu niedrigeren Plasmaspiegeln führt als nach oraler Applikation.

Die intestinale Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungszufuhr oder Medikamentengabe zum Teil erheblich beeinträchtigt. Insbesondere polyvalente Kationen wie Eisen, Mangan, Magnesium und Calcium vermögen mit Tetracyclin nicht mehr resorbierbare Chelatkomplexe zu bilden.

Tetracyclin verteilt sich gut in das Gewebe, insbesondere in Leber, Galle, Niere, Knochen, Zähne, Genitalorgane und Schleimhäute der Nasennebenhöhlen. Auch in verschiedenen Körperflüssigkeiten (Pleura-, Perikard-, Peritoneal- und Synovialflüssigkeit) werden wirksame Konzentrationen erreicht. Die Konzentration im Liquor cerebrospinalis dagegen ist gering; selbst bei entzündeten Meningen liegt sie nur bei 10 bis maximal 30 % der Plasmawerte.

Tetracyclin wird in der Leber konzentriert. Es wird über die Galle in den Darm ausgeschieden und dort zum Teil rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf).

Tetracyclin wird zu etwa 30 bis 50 % metabolisiert, 30 bis 70 % werden unverändert in biologisch aktiver Form im Urin ausgeschieden. Es ist nur geringfügig hämodialysierbar; eine Peritonealdialyse ist nicht möglich.

Bioverfügbarkeit

Für Tefilin wurde eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 Probanden durchgeführt, die im Cross-over-Verfahren eine Hartkapsel Tefilin bzw. eine Referenzformulierung mit gleichem Wirkstoffgehalt erhielten.

Tefilin ist mit dem untersuchten Referenzpräparat bioäquivalent.

Siehe Abbildung auf Seite 4

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

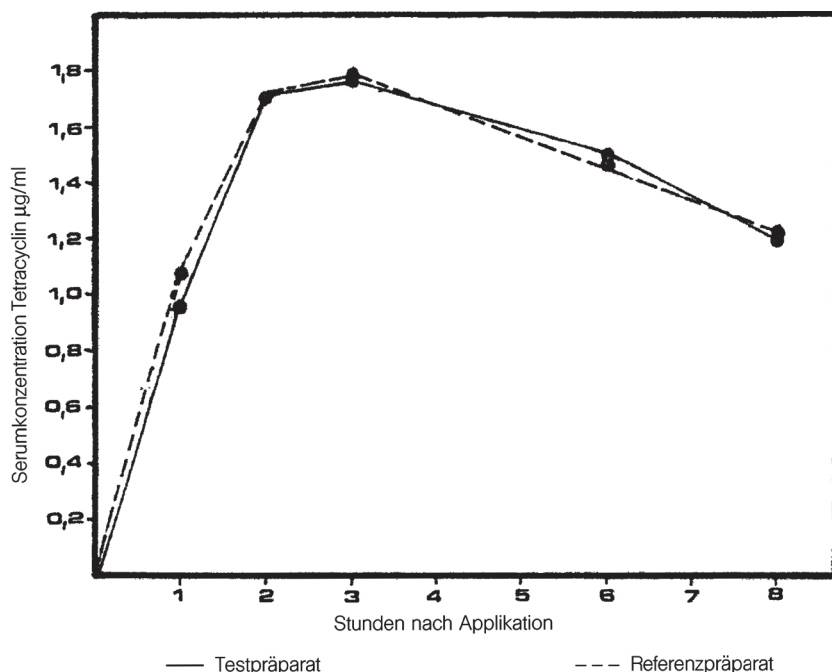
a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität der Tetracycline ist sehr gering.

b) Chronische/subchronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies mit Tagesdosen bis zu 250 mg/kg KG per os und einer Dauer von bis zu 14 Wochen zeigten keine signifikanten pathologischen Veränderungen. In Untersuchungsgruppen mit

Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



sehr hohen Dosierungen traten Störungen im Gastrointestinaltrakt auf.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen zum mutagenen Potential ergaben widersprüchliche Befunde. Es bestehen Hinweise auf eine mutagene Wirkung, deren Relevanz bisher nicht abgeklärt ist. Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Tetracyclin.

d) Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien an verschiedenen Tierspezies mit Tetracyclin ergaben Hinweise auf embryotoxische Effekte. Im therapeutischen Dosisbereich gab es bei den Feten Hinweise auf eine Verzögerung des Knochenwachstums, Verfärbungen von Cornea und Linse sowie des Dentins durch Einlagerung von Tetracyclin.

Beim Menschen konnte bisher keine teratogene Wirkung der Tetracycline nachgewiesen werden. Die Bildung von Komplexen mit Calcium kann zu einer Hemmung des Knochenwachstums sowie zu Verfärbung und Defekten kindlicher Zähne führen.

Tetracyclin ist plazentagängig und erreicht im fetalen Kreislauf bis zu 100 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt über 50 % der mütterlichen Plasmawerte. Durch Anreicherung und Bildung von Chelatkomplexen in Geweben mit einem hohen Calcium-Umsatz kann es unter Tetracyclin bei Foeten und Kindern unter 8 Jahren zu bleibenden Zahnschäden (Verfärbungen, Schmelzdefekten, Kariesanfälligkeit) sowie zu einer reversiblen Verzögerung des Knochenwachstums kommen. Daher sollte Tetracyclin an Schwangere, stillende Mütter sowie Kinder unter 8 Jahren nur bei vitaler Indikation verabreicht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Chinolingelb (E 104)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister-Packung

Packungsgrößen:

30 Hartkapseln
50 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Telefon: (0 40) 7 27 04-0
Telefax: (0 40) 7 22 92 96
info@almirall.de
www.almirall.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

263.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.11.1978/12.12.2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt