

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TETRALYSAL 300 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 gélule contient de la lymécycline (aeq. Tétracycline 300 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule rouge et jaune.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Tetralysal est indiqué dans le traitement des infections causées par des germes sensibles à la tétracycline (voir rubrique 4.4 et 5.1) :

Tetralysal est indiqué dans le traitement des formes graves d'acné vulgaire et de rosacée.

Tetralysal est également indiqué pour d'autres indications :

- Infections des voies respiratoires et ORL: bronchite aiguë et exacerbations aiguës de bronchite chronique ; certaines formes de pneumonie telle que pneumonie interstitielle causée par Chlamydiae, Mycoplasma ; otite moyenne, sinusite.
- Infections du système urogénital: notamment pour les infections sexuellement transmissibles causées par Mycoplasma (voir rubrique 4.4) ou Chlamydiae, se traduisant par des urétrites et leurs complications éventuelles telles que épидидymites, cervicites, salpingites, inflammations pelviennes, lymphogranulome vénérien.
- Syphilis (uniquement en cas de hypersensibilité à médiation IgE à la pénicilline).
- Infections des voies biliaires.
- Ophtalmologie: conjunctivite à Chlamydiae, trachome et autres infections causées par des germes sensibles aux tétracyclines.
- Affections rares: brucellose, ornithose, borrellose, bartonnellose, listériose, rickettsioses, actinomycose, leptospirose, mélioïdose et tularémie (P. tularensis).

Les directives officielles sur l'utilisation correcte des agents antimicrobiens doivent être prises en compte.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### *Adultes*

La dose recommandée pour l'acné: 300 mg/jour. La durée habituelle du traitement est de 12 semaines. La dose peut être réduite à 1 gélule de 300 mg tous les deux jours.

La dose habituelle recommandée pour les autres indications (autres que l'acné) est de 300 mg le matin et le soir.

Une insuffisance rénale peut entraîner une accumulation du produit et induire une toxicité hépatique. Il est dès lors conseillé en cas de traitement prolongé de diminuer la dose journalière, de préférence en l'adaptant en fonction des taux plasmatiques. Dans les traitements à long terme un contrôle de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement : minimale de 8 jours, mais afin d'éviter des récurrences, poursuivre le traitement 2 à 3 jours après la disparition des symptômes :

- Infections des voies respiratoires inférieures et supérieures : 8 jours.
- Infections sexuellement transmises : 2 à 3 semaines.

#### *Population pédiatrique*

Tetralysal est contre-indiqué chez les enfants de moins de 8 ans (voir rubrique 4.3). La sécurité et l'efficacité de Tetralysal chez les enfants âgés de 8 à 12 ans n'ont pas été établies.

Pour les enfants âgés de plus de 12 ans, la posologie est la même que pour les adultes.

### Mode d'emploi

Les gélules doivent être prises avec beaucoup d'eau, avant le repas, en position non couchée pour éviter des irritations et des ulcérations de l'œsophage (voir rubrique 4.4).

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité connue aux tétracyclines.
- Insuffisance rénale et hépatique graves.
- Enfants de moins de 8 ans en raison du risque de dyschromie dentaire permanente et d'hypoplasie de l'émail.
- Grossesse et lactation.
- Traitement simultané avec des rétinoïdes oraux (voir rubrique 4.5).

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Irritation et ulcère de l'œsophage

Pour éviter des irritations et des ulcères de l'œsophage, il est conseillé d'avaler les gélules avec beaucoup d'eau et en position non couchée (voir rubrique 4.2).

#### Phototoxicité

Il est conseillé d'éviter toute exposition au soleil et aux UV, et d'arrêter le traitement lors des premières manifestations d'érythème cutané.

#### Insuffisance rénale et hépatique

La posologie et la durée du traitement devront être fixées avec beaucoup de prudence chez les sujets dont les fonctions rénales ou hépatiques pourraient être diminuées. Une insuffisance rénale peut entraîner une accumulation du produit et induire une toxicité hépatique. Il est dès lors conseillé en cas de traitement prolongé de diminuer les doses journalières, de préférence en l'adaptant en fonction des taux plasmatiques (voir rubrique 4.2). Dans les traitements à long terme un contrôle de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique doit être réalisé (voir rubrique 4.2).

#### Médicaments périmés

L'utilisation de Tetralysal périmé peut entraîner une apparition d'acidose tubulaire rénale rapidement réversible (syndrome de type Fanconi) quand le traitement est complètement arrêté.

#### Résistance

Comme pour d'autres antibiotiques il est possible de retrouver une prolifération de souches résistantes et de champignons. En cas de surinfection, le traitement aux tétracyclines sera arrêté au profit d'un traitement adéquat.

#### Myasthénie grave

Il faut être prudent lors du traitement des patients atteints de myasthénie grave en raison du risque potentiel d'aggravation de la maladie

#### Pression intracrânienne

En cas de signes d'augmentation de la pression intracrânienne au cours du traitement par Tetralysal, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8). La pression intracrânienne est caractérisée par un mal de tête dispersé persistant d'intensité variable associé à des nausées. D'autres symptômes neurologiques, tels qu'une perte temporaire de la vision, une vision double et des acouphènes peuvent survenir.

#### Lupus érythémateux systémique

Tetralysal peut provoquer une exacerbation du lupus érythémateux systémique.

#### Surdosage

Le surdosage peut entraîner une toxicité hépatique.

#### Patients âgés

La prudence est recommandée lors de l'utilisation de Tetralysal chez les patients âgés.

#### Mycoplasma genitalium

Le traitement aux tétracyclines est pratiquement inefficace contre Mycoplasma genitalium dans les infections du tractus urogénital.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

- Synergie avec d'autres produits hépato- ou néphrotoxiques.

- Les tétracyclines, surtout en traitement chronique, peuvent influencer l'action des anticoagulants de type coumarinique, de sorte qu'une diminution de la dose de l'anticoagulant pendant le traitement par tétracycline peut être nécessaire.
- Une augmentation de la néphrotoxicité de méthoxyflurane a été constatée chez des malades recevant des tétracyclines et soumis à une anesthésie au méthoxyflurane.
- Sous thérapie aux tétracyclines, les dosages du glucose et de l'urobilinogène dans les urines par des méthodes non enzymatiques peuvent être faussement positifs.
- Les diurétiques peuvent augmenter l'azotémie extra-rénale.
- Certains effets secondaires ont été rapportés avec le traitement à la tétracycline lorsqu'il est utilisé en association avec le lithium ; une interaction entre le lithium et les tétracyclines est une interaction reconnue. Plus précisément, une combinaison de lymécycline et de lithium peut entraîner une augmentation des taux sériques de lithium.
- L'administration concomitante d'antiacides ou d'autres produits qui contiennent du calcium, magnésium, aluminium, fer, entraîne la formation de complexes et diminue la résorption de la gélule d'environ 40 %. L'administration concomitante de charbon actif, de bismuth et de chélates peut réduire l'absorption de tétracyclines. De même une réduction de l'acidité gastrique par les antihistaminiques H2 peut réduire la biodisponibilité des tétracyclines présentées en gélules en modifiant la dissolution de la gélule. Les médicaments stimulant les enzymes tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne peuvent accélérer la dégradation de la tétracycline par suite de l'induction enzymatique au niveau du foie, ce qui réduit la demi-vie de la tétracycline.
- Didanoside : diminution de l'absorption digestive des tétracyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé du DDI).
- Les tétracyclines interfèrent négativement avec l'action bactéricide des antibiotiques  $\beta$ -lactame. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser des médicaments de la classe des tétracyclines en association avec la pénicilline.
- Des rétinoïdes oraux et vitamine A (plus de 10 000 IU/jour) : risque d'une hypertension intracrânienne.

#### Patients pédiatriques

Seules des études d'interaction ont été réalisées chez des adultes.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Fertilité

Il n'existe pas de données des études animales qui permettent de conclure sur l'effet de la lymécycline sur la fertilité des hommes ou des femmes.

#### Grossesse

La lymécycline se transforme complètement en tétracycline pendant l'absorption du médicament et l'exposition systémique est donc limitée à la tétracycline. Les tétracyclines traversent la barrière placentaire. L'expérience clinique démontre que la tétracycline s'accumule sous forme d'un complexe calcique dans le tissu ostéogène pendant l'ostéogenèse, elle perturbe la croissance osseuse et cause la décoloration irréversible des dents ou de défauts de l'émail si elle est administrée pendant la

grossesse. Des cas de dégénérescence graisseuse du foie et du pancréas ont été décrits chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Tetralysal est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes qui peuvent devenir enceinte, doivent utiliser de la contraception efficace pendant le traitement.

#### Allaitement

Les tétracyclines sont facilement excrétées dans le lait maternel et des effets sur les nouveau-nés(e)s/nourrissons sont probables. Par conséquent, Tetralysal est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3)

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Tetralysal n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont classés en fonction du système/de la classe d'organe et la fréquence selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Systèmes/classes d'organes (MedDRA)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, urticaire, œdème angioneurotique, réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Fréquent Fréquence indéterminée	Maux de tête Vertiges, hypertension intracrânienne
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Trouble visuel*
Affections gastro-intestinales	Fréquent Fréquence indéterminée	Nausée, douleur abdominale, diarrhée Glossite, entérocolite, vomissements, épigastrie (douleur gastro-intestinale dans l'abdomen supérieur)
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Hépatite, jaunisse
Affections de la peau et du tissu	Fréquence	Rash érythémateux, réaction de

sous-cutané	indéterminée	photosensibilisation, prurit, syndrome de Stevens Johnson
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Dépression Cauchemar
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Pyrexie
Investigations	Fréquence indéterminée	Augmentation des taux sanguins des transaminases, de phosphates alcalins et de bilirubine

\*Des manifestations de symptômes cliniques, tels que troubles visuels ou maux de tête, peuvent indiquer une hypertension intracrânienne. Si une hypertension intracrânienne est suspectée pendant le traitement par lymécycline, l'administration doit être interrompue. Une hypertension intracrânienne a été rapportée pendant un traitement par tétracycline, accompagnée de symptômes possibles de maux de tête, de vomissements, de troubles visuels tels qu'une vision floue, un scotome, une diplopie ou une perte permanente de la vision.

#### Description des effets indésirables spécifiques

Quelques effets indésirables sont rapportés avec les traitements par tétracycline en général :

- Aggravation de myasthénie grave.
- Dyschromie dentaire et/ou hypoplasie de l'émail peut survenir si le médicament est administré chez des enfants de moins de 8 ans.
- Anémie hémolytique, éosinophilie et autres troubles hématologiques ont été rapportés avec les traitements par tétracycline.
- Une hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie peut être majorée par l'association avec les diurétiques.
- Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracycline.
- Des cas de lupus érythémateux systémique et de pancréatite ont été rapportés pendant un traitement par tétracycline.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

#### Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

**4.9. Surdosage**Symptômes

Si l'excrétion rénale est insuffisante en cas de surdosage, on peut observer une coloration jaune des urines. Eventuellement, des lésions au niveau du parenchyme hépatique et rénal sont possible.

Mesures

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu, dès lors un lavage gastrique précoce et un traitement symptomatique rapide s'imposent. Des mesures de soutien doivent être prises en fonction des besoins et un apport élevé en liquide doit être maintenu.

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES****5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique  
Code ATC: J01AA04

Mécanisme d'action :

Tetralysal est un antibiotique appartenant au groupe des tétracyclines. Il possède un mécanisme d'action bactériostatique dû à l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité ribosomale 30S. Il bloque l'accès de l'ARNt d'aminocacyle au site A du ribosome. Cela empêche l'ajout d'acides aminés aux chaînes peptidiques fabriquées.

Résistance :

La résistance à la lymécycline/tétracycline est associée à l'expression d'une protéine soluble jouant un rôle dans la protection du ribosome et à l'expression de protéines d'efflux membranaires dépendantes de l'énergie. Dans de rares cas, une inactivation enzymatique de la tétracycline a été décrite, en particulier avec *Bacteroides* spp.

Points d'arrêt lors du test de sensibilité :

Points de rupture cliniques permettant de faire la distinction entre micro-organismes sensibles/micro-organismes moyennement sensibles et micro-organismes résistants :

Recommandations d'EUCAST (version 4.0)

*Staphylococcus* : S ≤ 1 mg/L et R > 2 mg/L

*Streptococcus* A, B, C, G : S ≤ 1 mg/L et R > 2 mg/L

*Streptococcus pneumoniae* : S ≤ 1 mg/L et R > 2 mg/L

*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* : S ≤ 1 mg/L et R > 2 mg/L

*Neisseria gonorrhoeae* : S ≤ 0,5 mg/L et R > 1 mg/L

Les recommandations d'EUCAST sont basées sur la sensibilité à la tétracycline.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la zone géographique et du moment pour certains germes. Il est donc utile de disposer d'informations sur la résistance locale, notamment dans le traitement des infections graves. Si nécessaire, il peut être souhaitable de faire appel à des conseils spécialisés pour le traitement de certaines infections en raison de la prévalence de la résistance locale.

<b>Germes sensibles</b>
<b>Aérobie gram positif</b>
<i>Bacillus</i> sp.
<i>Staphylococcus</i> Methicillin-susceptible
<b>Aérobie gram négatif</b>
<i>Brucella</i> sp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> ( <i>Branhamella catarrhalis</i> )
<i>Pasteurella</i> sp.
<i>Vibrio cholerae</i>
<b>Anaérobie</b>
<i>Actinomyces</i>
<b>Autres</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Leptospira</i> sp.
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
<i>Rickettsia</i> sp.
<i>Treponema pallidum</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Germes moyennement sensibles (résistance acquise <math>\geq 10\%</math>)</b>
<b>Aérobie gram positif</b>
<i>Enterococcus</i> spp. (+)
<i>Staphylococcus</i> Methicillin-resistant (+)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogènes</i>
<b>Aérobie gram négatif</b>
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> sp.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Anaérobie</b>
<i>Propionibacterium acnes</i>
<b>Germes naturellement résistants</b>
<b>Aérobie gram positif</b>
<i>Acinetobacter</i> sp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>

<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia sp.</i>

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Tetralysal est très rapidement absorbé, et procure des concentrations sanguines thérapeutiques (> 1.0 mcg/ml) pendant au moins 12 heures.

La concentration thérapeutique est obtenue dans 1 heure suivant l'administration, et des taux maxima (2 à 3 mcg/ml) sont obtenus dans les 2 à 3 heures après l'administration. En doublant la dose, les concentrations sériques augmentent de 80 %.

Liaison aux protéines : 45%.

Demi-vie : de 10 à 12 heures.

### Distribution

Tetralysal a une bonne pénétration dans la plupart des tissus et liquides corporels comme la bile et les urines : muqueuse sinusale (1,2 mcg/g), sécrétions sinusales (1,4 mcg/ml), poumons (1,4 à 2,2 mcg/g), oviducte (1,8 mcg/g), prostate (5,4 à 7,4 mcg/g) et. Aux doses normales, on peut observer des concentrations urinaires moyennes de 250 mcg/ml dans des urines de 24 heures. Le produit traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel.

Aucune tétracycline ne pénètre bien dans le liquide céphalorachidien, même en cas d'infection méningée.

### Élimination

Tetralysal est éliminé par filtration glomérulaire et partiellement par voie biliaire. Entre 50 et 60% de la dose orale est éliminé sous la forme active par voie rénale. Le reste est éliminé via les fécales.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques sur les différentes tétracyclines n'indiquent pas de risque particulier pour l'homme. Ces données proviennent des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénicité.

Des études chez le rat ont démontré que l'administration des tétracyclines est responsable de toxicité embryonnaire, fœtale et périnatale et d'effets tératogènes. Ceci a été démontré à n'importe quel stade de la grossesse ou de la lactation à une dose qui présentait une petite marge de sécurité comparée à la dose thérapeutique.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal et gélule de gélatine.  
La partie jaune de la gélule contient : érythrosine, jaune de quinoléine, dioxyde de titane et gélatine.  
La partie rouge de la gélule contient : érythrosine, indigotine, dioxyde de titane et gélatine.

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à température ne dépassant pas 25°C.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîte de 16, 28 et 56 gélules sous strip.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Galderma Benelux B.V.  
Gravinnen van Nassauboulevard 91  
4811 BN Breda  
Pays-Bas

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Belgique: BE016037

Luxembourg: 2008099953

- 0115267: boîte de 16 gélules
- 0302435: boîte de 28 gélules
- 0223931: boîte de 56 gélules

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01/05/1970  
Date de dernier renouvellement : 18/04/2008

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Approbation : 06/2024