

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TETRALYSAL 300 mg capsules hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 capsule bevat lymecycline (aeq. Tetracycline 300 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Geelrode capsules, hard.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Tetralysal is aangewezen bij de behandeling van infecties, veroorzaakt door tetracycline-gevoelige micro-organismen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Tetralysal is aangewezen bij de behandeling van ernstige vormen van acne vulgaris en rosacea.

Tetralysal is ook aangewezen voor andere indicaties:

- Infecties van de ademhalingswegen en NKO: acute bronchitis en acute opstoten van chronische bronchitis; bepaalde vormen van longontsteking zoals: interstitiële pneumonie, veroorzaakt door Chlamydia spp, Mycoplasma spp; otitis media, sinusitis.
- Infecties van het urogenitaal stelsel: voornamelijk seksueel overdraagbare aandoeningen veroorzaakt door Mycoplasma spp (zie rubriek 4.4) of Chlamydia spp, gepaard gaand met urethritis en eventuele complicaties zoals epididymitis, cervicitis, salpingitis, ontsteking in het bekken, lymphogranuloma venereum.
- Syfilis (enkel in geval van IgE-gemedieerde overgevoeligheid voor penicilline).
- Galweginfecties.
- Oftalmologie: Chlamydia conjunctivitis, trachoma en andere door tetracycline-gevoelige bacteriën veroorzaakte infecties.
- Zeldzame aandoeningen: brucellose, ornithosis, borreliose, bartonellose, listeriose, rickettsiose, actinomycose, leptospirose, melioidosis en tularemie (Pasteurella tularensis).

De officiële richtlijnen over het correct gebruik van antimicrobiële middelen moeten in overweging genomen worden.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor acne is 300 mg/dag. De gebruikelijke behandelingsduur bedraagt 12 weken. De dosis mag verlaagd worden tot 1 capsule van 300 mg om de andere dag.

De gebruikelijke dosis die wordt aanbevolen voor de overige indicaties (verschillend van acne) is 300 mg 's morgens en 's avonds.

Nierinsufficiëntie kan leiden tot accumulatie van het product en aanleiding geven tot levertoxiciteit. Het is daarom aangeraden de dagelijkse dosis te verminderen in geval van langdurige behandeling en de dosis aan te passen in functie van de plasmaspiegels. In geval van een langdurige behandeling is het belangrijk om de nier- en de leverfunctie op te volgen en het volledige bloedbeeld te bepalen (zie rubriek 4.4).

Duur van behandeling: minimum 8 dagen; teneinde recidieven te vermijden, is het aan te raden de behandeling na het verdwijnen van de ziekteverschijnselen 2 à 3 dagen lang verder te zetten:

- Infecties van de onderste en bovenste luchtwegen: 8 dagen.
- Seksueel overdraagbare aandoeningen: 2 à 3 weken.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Tetralysal is niet aangewezen bij kinderen jonger dan 8 jaar (zie rubriek 4.3). De veiligheid en werkzaamheid van Tetralysal bij kinderen tussen 8 en 12 jaar werden niet aangetoond. Voor kinderen vanaf 12 jaar en ouder, is de posologie dezelfde als voor volwassenen.

Wijze van toediening

De capsules moeten worden ingenomen met een grote hoeveelheid water, voor de maaltijd, in een rechtopzittende houding om slokdarmirritatie en -ulceraties te vermijden (zie rubriek 4.4).

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Gekende overgevoeligheid voor tetracyclines.
- Ernstige stoornissen van nier- of leverfunctie.
- Kinderen onder 8 jaar omwille van het risico op permanente tandverkleuring en hypoplasie van het tandglazuur.
- Zwangerschap en lactatie.
- Gelijktijdige behandeling met orale retinoïden (zie rubriek 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slokdarmirritatie en -ulceratie

De capsules moeten met veel water, voor de maaltijd, en in rechtopzittende houding ingenomen worden om slokdarmirritatie en ulceraties te vermijden (zie rubriek 4.2).

Fototoxiciteit

Het is aangeraden zon- en UV-blootstelling te vermijden en de behandeling stop te zetten bij het optreden van de symptomen van cutaan erytheem.

Lever- en nierinsufficiëntie

Vermoedt men een verminderde nier- of leverfunctie, dan dient de dosering en de duur van de behandeling zorgvuldig bepaald te worden.

Nierinsufficiëntie kan leiden tot een overdreven accumulatie van het geneesmiddel in het organisme en kan levertoxiciteit veroorzaken. Daarom is het aangeraden om bij langdurige therapie een lagere dosis dan de gebruikelijke toe te dienen en de dosis bij voorkeur aan te passen aan de plasmaconcentratie (zie rubriek 4.2). Bij langdurige behandeling moeten de nier- en leverfuncties gecontroleerd worden en het bloedbeeld bepaald worden (zie rubriek 4.2).

Vervallen medicatie

Het gebruik van Tetralysal waarvan de vervaldatum verstreken is, kan een snel reversibele renale tubulusacidose veroorzaken (syndroom van Fanconi) wanneer de behandeling volledig wordt stopgezet.

Resistentie

Zoals met andere antibiotica kunnen resistente stammen en schimmels ontwikkelen. In geval van surinfecties moet de behandeling met tetracyclines gestaakt worden en een adequate behandeling ingesteld worden.

Myasthenia gravis

Voorzichtigheid moet worden geboden bij de behandeling van patiënten met myasthenia gravis, vanwege mogelijk risico op verergering van de ziekte.

Systemische lupus erythematosus

Tetralysal kan een verergering van systemische lupus erythematosus veroorzaken.

Intracraniale druk

Bij verschijnselen van een verhoogde intracraniale druk tijdens de behandeling met Tetralysal moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Intracraniale druk wordt gekenmerkt door een aanhoudende verspreide hoofdpijn van wisselende intensiteit die gepaard gaat met nausea. Sommige andere neurologische symptomen zoals een tijdelijk verminderd gezichtsvermogen, dubbel zicht en tinnitus kunnen optreden.

Overdosering

Overdosering kan resulteren in levertoxiciteit.

Oudere patiënten

De nodige voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Tetralysal bij oudere patiënten.

Mycoplasma genitalium

De behandeling met tetracyclines is vrijwel niet effectief tegen Mycoplasma genitalium bij infecties van het urogenitaal stelsel.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Synergie met andere hepato- of nefrotoxische producten.
- Tetracyclines kunnen, voornamelijk bij chronische behandeling, de werking van anticoagulantia van het coumarinetype beïnvloeden, zodat een dosisvermindering van het anticoagulans onder een tetracyclinetherapie nodig kan zijn.

- Door gelijktijdige inname van tetracycline bij methoxyfluraan-anesthesie wordt de nefrotoxiciteit van methoxyfluraan versterkt.
- Niet-enzymatische bepalingen van glucose en urobilinogeen in de urine kunnen onder tetracyclinetherapie vals positief worden.
- Diuretica kunnen de extrarenale azotemie verhogen.
- Sommige bijwerkingen zijn gemeld bij tetracyclinetherapie bij gebruik in combinatie met lithium; een interactie tussen lithium en de tetracyclines is een erkende interactie. Specifiek kan een combinatie van lymecycline met lithium een verhoging van de serum lithiumpiegels veroorzaken.
- Gelijktijdige toediening van antacida of andere producten die calcium, magnesium, aluminium en ijzer bevatten, geven aanleiding tot vorming van complexen waardoor de resorptie van de capsule met ongeveer 40 % vermindert. De gelijktijdige toediening van actieve kool, bismuth en chelaten kan de absorptie van tetracyclines verminderen. Tevens kunnen de H₂ antihistaminica die de zuurtegraad in de maag verminderen, de biodisponibiliteit van de tetracyclinecapsules doen dalen door de uiteenvaltijd van de capsule te beïnvloeden. Enzymstimulerende geneesmiddelen zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne kunnen de afbraak van tetracycline versnellen als gevolg van de enzyminductie ter hoogte van de lever waardoor de halfwaardetijd van tetracycline vermindert.
- Bij associatie met het antacidum van de didanoside tablet is de digestieve absorptie van tetracyclines gedaald door de verhoogde gastrische pH.
- De bactericide werking van β -lactam antibiotica kan door tetracyclines negatief verstoord worden. Het is daarom niet aanbevolen om geneesmiddelen van de klasse van de tetracyclines in combinatie met penicilline te gebruiken.
- Orale retinoïden en vitamine A (meer dan 10 000 IE/dag): risico op intracraniale hypertensie.

Pediatrische patiënten

Er werden enkel interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens uit dierstudies die het toelaten conclusies te trekken over het effect van lymecycline op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen.

Zwangerschap

Lymecycline wordt volledig omgezet tot tetracycline tijdens de absorptie van het geneesmiddel en de systemische blootstelling is enkel aan tetracycline. Tetracyclines passeren de placentabarrière. Afgaande op ervaring met mensen veroorzaakt tetracycline, dat zich opstapelt onder de vorm van een calciumcomplex in beendervormende weefsels gedurende de osteogenese, groeistoornissen van het botweefsel, irreversibele tandverkleuringen en defecten aan het tandglazuur wanneer tetracycline wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Ook zijn gevallen van vetdegeneratie in lever en pancreas gemeld bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tetralysal is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Tetracyclines worden uitgescheiden in de moedermelk in die mate dat de effecten op de pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen waarschijnlijk zijn. Tetralysal is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tetralysal heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Neutropenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid, urticaria, angioneurotisch oedeem, anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Niet bekend	Duizeligheid, intracraniale hypertensie
Oogaandoeningen	Niet bekend	Visuele stoornis*
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea, abdominale pijn, diarree
	Niet bekend	Glossitis, enterocolitis, braken, epigastralgie (gastro-intestinale pijn in de bovenbuik).
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Erythemateuze rash, lichtgevoeligheidsreactie, pruritus, Stevens-Johnson syndroom
Psychische stoornissen	Niet bekend	Depressie Nachtmerrie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Pyrexie
Onderzoeken	Niet bekend	Verhoogde transaminasen, verhoogd alkalisch fosfatase, verhoogd bilirubine in bloed

*Manifestaties van klinische symptomen, zoals visuele stoornissen of hoofdpijn, kunnen wijzen op intracranieële hypertensie. Als intracranieële hypertensie wordt vermoed tijdens de behandeling met lymecycline, moet de toediening gestopt worden. Goedaardige intracranieële hypertensie werd gemeld tijdens tetracyclinebehandeling, met mogelijke symptomen van

hoofdpijn, braken, visuele stoornissen, zoals wazig zien, scotoma, diplopie of permanent verlies van het gezichtsvermogen.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Enkele bijwerkingen worden algemeen gerapporteerd met tetracyclinetherapie:

- Verergering van myasthenia gravis.
- Dentale dyschromie en/of hypoplasie van het tandglazuur kunnen voorkomen indien het geneesmiddel toegediend wordt bij kinderen jonger dan 8 jaar.
- Hemolytische anemie, eosinofilie en andere hematologische aandoeningen werden gerapporteerd bij tetracyclinetherapie.
- Extrarenale hyperazotemie gelinkt aan een anti-anabool effect kan verhoogd worden door de associatie van diuretica met tetracyclinetherapie.
- Tijdens tetracyclinebehandeling werd er bij volwassenen benigne intracraniale hypertensie gemeld.
- Tijdens tetracyclinebehandeling werden er gevallen van systemische lupus erythematosus en pancreatitis gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Acute overdosering komt zelden voor bij antibiotica en er bestaat geen specifieke behandeling.

Symptomen

Wanneer de renale excretie onvoldoende is in geval van overdosering, kan er een gele verkleuring van de urine ontstaan. Beschadiging van het lever- en nierparenchym is dan mogelijk.

Maatregelen

Er bestaat geen specifiek antigif en daarom moet zo snel mogelijk een maagspoeling doorgevoerd worden en een symptomatische behandeling ingesteld worden. Ondersteunende maatregelen moeten worden genomen volgens noodzaak en een hoge vloeistofopname moet blijven behouden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik
 ATC-code: J01AA04

Werkingsmechanisme

Lymecycline is een antibioticum dat behoort tot de groep der tetracyclines. Het heeft een bacteriostatisch werkingsmechanisme vanwege de remming van de bacteriële eiwitsynthese door te binden aan de 30S ribosomale subunit. Het blokkeert toegang van aminoacyl-tRNA in de ribosomale A-site. Dit voorkomt de toevoeging van aminozuren aan de peptideketens die gemaakt worden.

Resistentie

De resistentie tegen lymecycline/tetracycline wordt in verband gebracht met de expressie van een oplosbaar proteïne dat een rol speelt bij de ribosomale protectie en met de expressie van energieafhankelijke membraan effluxproteïnen. In zeldzame gevallen werd een enzymatische inactivatie van tetracycline beschreven, in het bijzonder bij *Bacteroides* spp.

Breekpunten bij het testen op de gevoeligheid

Klinische breekpunten om een onderscheid te maken tussen gevoelige micro-organismen/matig gevoelige micro-organismen en resistente micro-organismen:

Aanbevelingen van EUCAST (versie 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

De aanbevelingen van EUCAST zijn gebaseerd op de gevoeligheid voor tetracycline.

De prevalentie van verworven resistentie kan variëren naargelang het geografisch gebied en de tijd voor sommige species. Het is daarom zinvol om over informatie betreffende de lokale resistentie te beschikken, voornamelijk bij de behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk kan het gewenst zijn om voor de behandeling van bepaalde infecties gespecialiseerd advies in te winnen vanwege de prevalentie van lokale resistentie.

Gevoelige species
Aëroob grampositief
<i>Bacillus</i> sp.
<i>Staphylococcus</i> Methicillin-susceptible
Aëroob gramnegatief
<i>Brucella</i> sp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> (<i>Branhamella catarrhalis</i>)
<i>Pasteurella</i> sp.
<i>Vibrio cholerae</i>
Anaëroob
<i>Actinomyces</i>
Overigen
<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>
Matig gevoelige species (verworven resistentie $\geq 10\%$)
Aëroob grampositief
<i>Enterococcus</i> spp. (+)
<i>Staphylococcus</i> Methicillin-resistent (+)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aëroob gramnegatief
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> sp.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaëroob
<i>Propionibacterium acnes</i>
Van nature resistente species
Aëroob grampositief
<i>Acinetobacter</i> sp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> sp.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tetralysal wordt zeer snel geabsorbeerd en geeft therapeutisch actieve bloedspiegels (> 1.0 mcg/ml) gedurende tenminste 12 uur.

De therapeutisch actieve concentratie wordt reeds bereikt binnen één uur na inname en de maximale spiegels (2 à 3 mcg/ml) worden bekomen na 2 à 3 uur. Wanneer de dosis verdubbelt, stijgen de serumconcentraties met 80 %.

Eiwitbinding: 45 %.

Halfwaardetijd: van 10 tot 12 uur.

Distributie

Tetralysal vertoont een goede diffusie in de meeste weefsels en lichaamsvloeistoffen zoals gal en urine: sinusale mucosa (1,2 mcg/g), sinusale secreties (1,4 mcg/ml), longen (1,4 à 2,2 mcg/g), eileider (1,8 mcg/g), prostaat (5,4 à 7,4 mcg/g).

Bij normale dosis, kan men gemiddelde concentraties aantonen van 250 mcg/ml in urine gedurende 24 uur. Het product passeert doorheen de placenta en wordt via de moedermelk uitgescheiden.

Geen enkel tetracycline heeft een goede penetratie in het cerebrospinaal vocht, ook niet bij meningitis.

Eliminatie

Tetralysal wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en gedeeltelijk via biliaire weg. Tussen 50 en 60% van de orale dosis wordt in de actieve vorm uitgescheiden via de urinewegen. De rest wordt via de feces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens bij verschillende tetracyclines wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen vermogen.

Uit dierproeven bij ratten blijkt dat het toedienen van tetracyclines verantwoordelijk is voor embryo-, foetale – en perinatale toxiciteit en teratogene effecten.

En dit werd aangetoond in elke fase van de zwangerschap of de zoogperiode aan een dosis waarbij er een kleine veiligheidsmarge was ten opzichte van de therapeutische dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide en gelatine capsule.

Het gele gedeelte van de capsule bevat erythrosine, chinolinegeel, titaandioxide en gelatine. De rode kap van de capsule bevat erythrosine, indigokarmijn, titaandioxide en gelatine.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Doos met strip van 16, 28 en 56 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE016037

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/05/1970
Datum van laatste verlenging: 18/04/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 06/2024