

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TETRALYSAL 300 mg capsules hard

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Capsule, hard.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

Tetralysal is aangewezen bij de behandeling van infecties, veroorzaakt door tetracycline-gevoelige micro-organismen.

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 sexueel overdraagbare aandoeningen veroorzaakt door Mycoplasma spp of Chlamydia spp, gepaard gaand met urethritis en eventuele complicaties zoals: prostatitis, epididymitis, cervicitis, salpingitis, adnexitis, ontsteking in het bekken, granuloma inguinale.

Syfilis (vooral in geval van overgevoeligheid voor penicilline): indien syfilis wordt mogelijk geacht, dient T. pallidum opgespoord te worden en maandelijks een serumcontrole te worden uitgevoerd gedurende tenminste vier maand.

Galweginfecties.

Dermatologie: ernstige vormen van acne vulgaris en rosacea.

Oftalmologie: Chlamydia conjunctivitis, trachoma en andere door tetracycline-gevoelige bacteriën veroorzaakte infecties.

Zeldzame aandoeningen: brucellose, ornithosis, borreliose, bartonellose, listeriose, rickettsiose, actinomycoze, leptospirose, melioidosis en tularemie (*Pasteurella tularensis*).

#### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

Gebruikelijke dosis: 300 mg 's morgens en 's avonds. In ernstige gevallen mag de dosis verhoogd worden.

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.

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

- Infecties van de onderste en bovenste luchtwegen: 8 dagen.
- Sexueel overdraagbare aandoeningen: 2 à 3 weken.
- Acne: initiële behandeling aan 300 mg per dag.  
De dosis kan eventueel verminderd worden naar 150 mg per dag (of 1 capsule van 300 mg om de 2 dagen).

Wijze van gebruik: te nemen met een groot glas water, vóór de maaltijd.

#### **4.3. Contra-indicaties**

- Gekende overgevoeligheid voor tetracyclinen.
- Ernstige stoornissen van nier- of leverfunctie.
- Kinderen onder 8 jaar.
- Zwangerschap en lactatie.
- Gelijktijdige behandeling met orale retinoïden (zie ook 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De capsules moeten met veel water en in rechtopzittende houding ingenomen worden om slokdarmulceraties te vermijden.

- Het is aangeraden zon- en UV-blootstelling te vermijden en de behandeling stop te zetten bij de eerste verschijnselen van zonnebrand.
- Vermoedt men een verminderde nier- of leverfunctie, dan dient de dosering en de duur van de behandeling zorgvuldig bepaald te worden.
- Een nierinsufficiëntie kan leiden tot een overdreven accumulatie van het geneesmiddel in het organisme en levertoxiciteit veroorzaken. Daarom is het aangeraden om bij langdurige therapie een lagere dosis dan de gebruikelijke toe te dienen.
- Het gebruik van Tetralysal waarvan de vervaldatum verstreken is, kan een snel reversibele renale tubulusacidose veroorzaken (syndroom van Fanconi).
- Bij langdurige behandeling moeten de nier- en leverfuncties gecontroleerd worden en het bloedbeeld bepaald worden.
- Indien syfilis wordt mogelijk geacht, dient *T. pallidum* opgespoord te worden. Maandelijks moet een serumcontrole uitgevoerd worden en dit gedurende tenminste 4 maand.
- Zoals met andere antibiotica kunnen resistente stammen en schimmels ontwikkelen. In geval van surinfecties moet de behandeling met tetracyclinen gestaakt worden en een adequate behandeling ingesteld worden.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

- Synergie met andere hepato- of nefrotoxische producten.
- Tetracyclinen kunnen, voornamelijk bij chronische behandeling, de werking van anticoagulantia van het coumarine type 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 extra-renale azotemie verhogen.
- 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.  
Tevens kunnen de H<sub>2</sub> antihistaminica die de zuurtegraad in de maag verminderen, de biodisponibiliteit van de tetracyclinecapsulen doen dalen door de uiteenvaltijd van de capsule te beïnvloeden.
- Bij associatie met het antacidum van de didanoside tablet is de digestieve absorptie van cyclines gedaald door de verhoogde gastrische pH.
- De bactericide werking van  $\beta$ -lactam antibiotica kan door tetracyclinen negatief verstoord worden.
- Orale retinoïden: risico op intracranieële hypertensie.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Tetralysal mag niet worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding. Tetracycline stapelt zich op onder vorm van een calciumcomplex in beendervormende weefsels gedurende de osteogenese. Dit veroorzaakt groeistoornissen van het botweefsel en irreversibele tandverkleuringen en defecten aan het tandglazuur.

Gevallen van vetdegeneratie in lever en pancreas zijn gemeld bij zwangere vrouwen.

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

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

#### 4.8. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	Frequentie	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Onbekend	Visuele stoornis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Nausea, abdominale pijn, diarree
	Onbekend	Glossitis, enterocolitis
Immuunsysteemaandoeningen	Onbekend	Overgevoeligheid, urticaria, angioneurotisch oedeem
Laboratoriumresultaten	Onbekend	Verhoogde transaminasen, verhoogd alkalisch fosfatase, verhoogd bilirubine in bloed
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Hoofdpijn
	Onbekend	Duizeligheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Onbekend	Erythemateuze rash, lichtgevoeligheidsreactie, pruritus

Enkele bijwerkingen worden algemeen gerapporteerd met tetracyclinetherapie:

- Dentale dyschromie en/of hypoplasie van het tandglazuur kunnen voorkomen indien het geneesmiddel toegediend wordt bij kinderen jonger dan 8 jaar.
- Hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie, eosinofilie en andere hematologische aandoeningen werden gerapporteerd bij tetracyclinetherapie.
- Extra-renale 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. Daarom dient de behandeling stopgezet te worden bij een teken van verhoogde intracraniale druk tijdens een behandeling met Tetralysal.

#### 4.9. Overdosering

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.

Er bestaat geen specifiek antidotum en daarom moet zo snel mogelijk een maagspoeling doorgevoerd worden en een symptomatische behandeling ingesteld worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik  
ATC-code: J 01AA04

Tetralysal is een antibioticum dat behoort tot de groep der tetracyclinen.

Zijn actiespectrum omvat: voornamelijk Mycoplasma spp en Chlamydia spp en een breed scala van grampositieve en gramnegatieve micro-organismen, bepaalde penicilline-resistente stammen inbegrepen.

Het antibacterieel spectrum van alle tetracyclinen is zeer gelijklopend.

In-vitro gevoeligheid van verschillende micro-organismen:

	MIC (mcg/ml)
<b>Gevoelige micro-organismen</b> (meer dan 90 % zijn gevoelig)	
Streptococcus groep C en G	0,5 - 6,0
Neisseria gonorrhoeae	0,1 - 4
Neisseria meningitidis	0,1 - 4
Moraxella catarrhalis	0,1 - 4
Bacillus anthracis	0,1 - 5
Corynebacterium diphtheriae	0,5 - 5
Listeria	0,3 - 15
Brucella	0,1 - 1,4
Haemophilus	0,2 - 0,5
Mycoplasma spp	0,3 - 1,2
Chlamydia spp	0,1 - 0,2
Borrelia recurrentis	1 - 10
Leptospira	1 - 10
Treponema pallidum	1 - 5
Rickettsiae	1 - 10
Actinomycetes	1 - 10
<b>Matig gevoelige micro-organismen</b> (tussen 60 en 90 % zijn gevoelig)	
Staphylococcus aureus	0,1 - 0,4
Streptococcus pneumoniae	0,05 - 0,1
Streptococcus pyogenes groep A	0,2 - 50
Streptococcus viridans	0,1 - 4
Clostridium	0,1 - 25
Escherichia coli	0,5 - 5
Francisella tularensis	2 - 10

Salmonella	1	-	10
Shigella	1	-	10
Bacteroides	0,1	-	25
Fusobacteriën	0,1	-	10
Ureaplasma urealyticum	0,6	-	4
<b>Niet gevoelige of resistente micro-organismen</b>			
Streptococcus groep B	0,1	-	1,6
Enterococcen	0,2	-	50
Enterobacter	5	-	10
Klebsiella pneumoniae	10	-	50
Proteus mirabilis	10	-	100
Serratia	6	-	10
P. aeruginosa	10	-	50

Tetralysal is bacteriostatisch door remming van de bacteriële eiwitsynthese.

Dankzij de neutrale pH van Tetralysal in oplossing - dit in tegenstelling tot andere tetracyclinen die een zure pH hebben - is het risico op gastro-intestinale irritatie verwaarloosbaar.

Resistentie t.o.v. tetracyclinen wordt in het algemeen overgedragen via plasmiden. Er bestaat ook cross-resistentie tussen Tetralysal en andere tetracyclinen.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

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.

50 tot 60 % van een orale dosis wordt onder actieve vorm via urinaire weg uitgescheiden, de rest wordt via de faeces geëlimineerd.

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 urinaire concentraties aantonen van 250 mcg/ml in urine gedurende 24 uur. Het product passeert de placenta en wordt via de moedermelk uitgescheiden.

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

Tetralysal wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en gedeeltelijk via biliaire weg.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens bij verschillende cyclines 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 potentieel.

Uit dierproeven bij ratten blijkt dat het toedienen van tetracyclinen 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 silicium dioxyde en gelatine capsule.

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

36 maand.

### **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.

Groot Handelsgebouw

Weena 723 , unit C7.082/C7. 079

3013 AM Rotterdam

Nederland

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

BE016037

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/  
HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

05/2012

Goedkeuringsdatum: 09/2012