

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TETRALYSAL 150 mg capsule rigide
TETRALYSAL 300 mg capsule rigide

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 150 mg contiene:

Tetraciclina-L-metilen-lisina (limeciclina) equivalente a 150 mg di tetraciclina base.

Ogni capsula da 300 mg contiene:

Tetraciclina-L-metilen-lisina (limeciclina) equivalente a 300 mg di tetraciclina base.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'acne infiammatoria da moderata a severa.
Trattamento dell'infiammazione nell'acne mista.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

La dose raccomandata per il trattamento dell'acne è rappresentata da 300 mg/giorno per 12 settimane.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tetralysal nei bambini di età sotto i 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Ai bambini di età superiore ai 12 anni, può essere somministrato il dosaggio per adulti.

Per i bambini di età inferiore agli 8 anni, vedere la sezione 4.3.

Modo di somministrazione

Il prodotto deve essere preso con una quantità sufficiente di liquido per ridurre il rischio di irritazione e ulcera dell'esofago (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle tetracicline o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trattamento concomitante con retinoidi orali (vedere 4.5).

In gravidanza e durante l'allattamento (vedere 4.6).

L'uso di Tetralysal è controindicato nei bambini di età inferiore agli 8 anni per il rischio di sviluppare discromie dentali permanenti e ipoplasia dello smalto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fotosensibilità

Reazioni di fotosensibilizzazione, che si evidenziano con una esagerata reattività cutanea alla luce solare e ai raggi ultravioletti, possono manifestarsi in corso di trattamento in soggetti predisposti; è opportuno tenere presente questa eventualità ed interrompere il trattamento non appena compare eritema cutaneo.

Insufficienza renale ed epatica

In pazienti con insufficienza renale, dosi anche normali di tetracicline possono dare luogo ad accumulo in circolo con possibili danni epatici; in questi casi è necessario adattare la posologia al

grado di funzionalità epatica. Inoltre è da tenere presente che le tetracicline, per la nota azione antianabolica, possono aumentare l'azotemia e quindi aggravare ulteriormente un preesistente stato d'insufficienza renale.

Un sovradosaggio potrebbe causare epatotossicità.

Irritazione esofagea

Per evitare irritazioni ed ulcere esofagee, assumere il prodotto con una adeguata quantità d'acqua (vedere paragrafo 4.2).

Antibiotico resistenza e superinfezioni

Come con altri antibiotici, il trattamento con tetracicline può dar luogo a superinfezioni da agenti batterici resistenti o da miceti. E' da tenere presente in particolare la possibilità di enterocoliti da stafilococchi resistenti.

Cicli di trattamento a lungo termine richiedono periodici controlli della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale.

Miastenia gravis

Con l'uso di tetracicline è stato segnalato un peggioramento dei sintomi in pazienti con miastenia gravis. Deve essere pertanto prestata attenzione nel trattamento di tali pazienti.

Lupus Eritematoso Sistemico

Tetralysal può causare esacerbazione di lupus eritematoso sistemico.

Medicinali scaduti:

L'uso di tetracicline scadute può portare ad acidosi tubulare renale (Sindrome pseudo-Fanconi) facilmente reversibile quando il trattamento viene interrotto del tutto.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

- Retinoidi orali e Vitamina A (circa 10000 UI/giorno): rischio di ipertensione endocranica.
- Co-somministrazione di preparati antiacidi contenenti alluminio, calcio o magnesio, idrossidi, ossidi, sali e prodotti contenenti ferro e carbonio attivo, colestiramina, chelati di bismuto e sucralfato possono ridurre l'assorbimento della tetraciclina, I prodotti medicinali che aumentano il pH gastrico possono ridurre l'assorbimento orale delle tetracicline. Gli induttori enzimatici quali barbiturici, carbamazepina, fenitoina, possono accelerare la decomposizione di tetraciclina a causa dell'induzione enzimatica nel fegato, diminuendo in tal modo il suo tempo di dimezzamento.
- E' opportuno evitare l'associazione con penicilline e antibiotici beta-lattamici, per la possibile comparsa di interferenze fra le rispettive attività antibatteriche. Pertanto, è consigliabile che i medicinali appartenenti alla classe della tetraciclina e la penicillina non vengano utilizzati in combinazione.
- Si può rendere necessario un adeguamento dei dosaggi di anticoagulanti eventualmente usati durante la somministrazione di tetracicline, dato che questi antibiotici possono deprimere l'attività protrombinica.
- Interferenze con i test di laboratorio: la limeciclina può provocare dei falsi positivi nella determinazione del glucosio nell'urina. Può anche interferire con il dosaggio fluorimetrico delle catecolamine urinarie dando luogo a valori falsamente incrementati (metodo di Hingert).
- E' stato riportato che le tetracicline e il metossifurano usati in combinazione possono causare tossicità renale fatale.
- Didanosina: l'aumentare del pH gastrico a seguito di assunzione di compresse di didanosina contenenti antiacidi, riduce l'assorbimento delle cicline nel tratto digestivo.
- Sono stati riportati alcuni effetti avversi in seguito a terapia con tetraciclina quando utilizzata in combinazione con litio; è una interazione conosciuta quella tra il litio e la classe delle tetracicline. In particolare, una combinazione di limeciclina con litio può causare un aumento dei livelli sierici di litio.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Le tetracicline passano attraverso la placenta e il latte materno. Pertanto, Tetralysal è controindicato nelle donne in gravidanza o che stanno allattando al seno (rischio di ipoplasia dello smalto o denti scoloriti durante l'infanzia, vedere paragrafo 4.3).

Nel tessuto osseo in via di formazione, le tetracicline possono dar luogo ad un complesso stabile di calcio senza che peraltro siano stati riportati nell'uomo particolari effetti dannosi.

L'uso delle tetracicline durante il periodo della formazione dei denti (seconda metà della gravidanza) può causare pigmentazione dentaria permanente (giallo-bruna); l'inconveniente si verifica soprattutto in seguito all'uso protratto di questi antibiotici, ma è stato osservato anche dopo periodi di trattamento brevi e ripetuti.

Fertilità

Non è disponibile alcun dato sugli effetti sulla fertilità.

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

Nessuno noto.

4.8 Effetti indesiderati

In caso di insorgenza di qualsiasi effetto indesiderato, che non sia tra quelli riportati, durante il trattamento il paziente è tenuto ad informare il proprio medico o il proprio farmacista.

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco degli effetti indesiderati riportato di seguito è presentato secondo la classificazione per sistemi e organi, termini e frequenza MedDRA preferiti. Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto rari ($\geq 1/10.000$); Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica e organica	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Neutropenia, trombocitopenia
Patologie dell'occhio	Non nota	Disturbi della vista*
Patologie gastrointestinali	Comune Non nota	Nausea, dolore addominale, diarrea Glossite, enterocolite, vomito, epigastralgia (dolore del tratto gastrointestinale superiore)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Piressia
Patologie epatobiliari	Non nota	Ittero Epatite
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità, orticaria, edema angioneurotico, reazione anafilattica
Esami di laboratorio	Non nota	Aumento dei livelli delle transaminasi, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della bilirubina
Patologie del sistema nervoso	Comune Non nota	Mal di testa Capogiri, ipertensione endocranica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Rash eritematoso, reazioni da fotosensibilità, prurito, sindrome di Stevens Johnson

Disturbi psichiatrici	Non nota	Depressione Incubi
------------------------------	----------	-----------------------

*(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 limeciclina, la somministrazione deve essere interrotta). In associazione a tetracicline è stata riferita ipertensione intracranica benigna con possibili sintomi di cefalea, vomito, disturbi visivi tra cui offuscamento visivo, scotoma, diplopia o perdita permanente della vista.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

- si possono verificare discromia dentale e/o ipoplasia dello smalto in caso di somministrazione in bambini di età inferiore a 8 anni;
- sono stati riportati casi di anemia emolitica, eosinofilia ed altri disordini ematologici;
- si possono verificare casi di iperazotemia di origine non renale correlata ad un effetto anti-anabolico che può essere aumentato dall'uso concomitante di diuretici e tetracicline;
- il trattamento con Tetralsal deve essere interrotto nel caso in cui dovessero comparire sintomi attribuibili ad un aumento della pressione endocranica (es. vomito).

Sono stati segnalati casi isolati di anoressia e vasculite allergica.

Sono stati osservati alcuni eventi avversi attribuibili, in generale, alla terapia con tetraciclina:

- *Lupus Eritematoso Sistemico*
- *Pancreatite*

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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con antibiotici è raro e non vi è alcun trattamento specifico.

Trattamento

Nel caso ciò accada, è opportuno prendere in considerazione un lavaggio gastrico (svuotamento). Devono essere istituite misure di supporto come richieste e mantenuto un apporto elevato di liquidi.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, codice ATC: J01AA04

La limeciclina è un antibiotico appartenente alla famiglia delle tetracicline (gruppo delle cicline semi-sintetiche).

Attività antibatterica: il *Propionibacterium Acnes* è una specie sensibile alla limeciclina.

Effetti sull'acne: i meccanismi attraverso i quali le tetracicline riducono le lesioni derivanti dall'*acne vulgaris* non sono ancora stati completamente chiariti; tuttavia l'effetto sembra sia dovuto in parte all'attività antibatterica del farmaco. A seguito di somministrazione orale, il farmaco inibisce la crescita di organismi sensibili (principalmente il *Propionibacterium acnes*) sulla superficie cutanea e riduce la concentrazione di acidi grassi liberi nel sebo. La riduzione di acidi grassi liberi nel sebo potrebbe essere il risultato indiretto dell'inibizione degli organismi che producono la lipasi i quali convertono i trigliceridi in acidi grassi liberi oppure, potrebbe essere il risultato diretto dell'interferenza nella produzione della lipasi da parte di questi organismi.

Gli acidi grassi liberi sono comedogenici e si ritiene siano una delle possibili cause delle lesioni infiammatorie, quali per esempio le papule, le pustole, i noduli e le cisti acneiche. Tuttavia, altri meccanismi sembrano coinvolti in quanto il miglioramento clinico dell'*acne vulgaris*, a seguito di trattamento orale con tetracicline, può non corrispondere necessariamente ad una riduzione della flora batterica cutanea o ad una diminuzione del contenuto di acidi grassi liberi nel sebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

L'assorbimento della limeciclina è rapido, livelli plasmatici efficaci sono raggiunti entro un'ora dalla somministrazione. Il picco plasmatico viene raggiunto entro 3 - 4 ore dalla somministrazione orale. L'assunzione contemporanea di cibo, per esempio latte, non modifica significativamente l'assorbimento della limeciclina.

Distribuzione:

La somministrazione orale di 300 mg nell'adulto porta a:

- un picco plasmatico da 1,6 a 4 µg/mL
- una concentrazione residua molto variabile (da 0,29 a 2,19 µg/mL)
- una emivita plasmatica di circa 10 ore.

La somministrazione ripetuta porta ad una concentrazione media plasmatica tra 2,3 e 5,8 µg/mL.

L'ampia diffusione intra ed extra-cellulare, in condizioni di dosaggio normale, può portare ad effettive concentrazioni in numerosi tessuti e fluidi corporei e specificatamente nei polmoni, ossa, muscoli, fegato, vescica, prostata, bile ed urina.

Escrezione/eliminazione: Il prodotto è escreto principalmente nelle urine e secondariamente nella bile. Circa il 65% della dose somministrata è eliminata entro le 48 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non vengono riportate informazioni specifiche data la notevole esperienza raggiunta nell'utilizzo delle tetracicline nell'uomo durante gli ultimi 40 anni.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Capsule rigide da 150 mg:

Magnesio stearato, levilite, gelatina, glicerilmonoleato.

Capsule rigide da 300 mg:

Magnesio stearato, silice colloidale idrata.

Componenti della capsula di gelatina: gelatina, titanio diossido (E171), giallo di chinolina (E104), eritrosina (E127), indigo carmine (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Capsule rigide da 150 mg:

18 mesi

Capsule rigide da 300 mg :

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale

Non conservare a temperatura superiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsule rigide da 150 mg

Flacone in vetro contenente 28 capsule

Capsule rigide da 300 mg

Blisters AI/PE da 4 capsule
Confezioni da 16 o 28 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
GALDERMA Italia S.p.A. - sede legale Via dell'Annunciata 21 - Milano

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
TETRALYSAL 150 mg capsule rigide - 28 capsule AIC n. 018469039
TETRALYSAL 300 mg capsule rigide - 16 capsule AIC n. 018469054
TETRALYSAL 300 mg capsule rigide - 28 capsule AIC n. 018469066

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
TETRALYSAL 150 mg capsule rigide: Gennaio 1961/Giugno 2010
TETRALYSAL 300 mg capsule rigide: Giugno 2007/ Giugno 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO