

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tetralysal® 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lymesykliini 407,2 mg, vastaten 300 mg tetrasykliiniä.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valmisteen kuvaus.

Puna-keltainen kova liivatekapseli, jonka sisällä on keltaista rakeista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lymesykliinille herkkien patogeenien aiheuttamat infektiot. Herkkiä ovat useimmat gram-positiiviset ja gram-negatiiviset bakteerit sekä mykoplasmat, klamydiat ja riketsiat.

Antibiootihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssi ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavallinen aikuisten Tetralysal-annos on 600 mg vuorokaudessa jaettuna useaan annokseen:
300 mg kaps.: 2 kapselia vuorokaudessa.

Sinuiitti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7-10 päivän ajan.

Bronkiitti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 10 päivän ajan.

Mykoplasmapneumoniat. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan.

Komplisoitumaton klamydiainfektio (uretriitti, servisiitti). 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 10-14 päivän ajan.

Salpingiitti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 2-4 viikon ajan.

Klamydiaprostatiitti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 3 viikon ajan.

Reaktiivinen artriitti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 3 kuukauden ajan.

Reiterin tauti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 3-4 viikon ajan.

Akuutti gonokokki-infektio. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 6-7 päivän ajan.

Syfilis. 600 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 15 päivän ajan.

Lymphogranuloma venerum. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 10-15 päivän ajan.

Ulcus molle. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7-15 päivän ajan.

Tularemia. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 14 päivän ajan.

Klamydiapneumonia (TWAR)-infektiot. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 14 päivän ajan.

Erysipeloidi. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 7 päivän ajan.

Lymen tauti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 10-14 päivän ajan.

Pediatriiset potilaat

Tetrallysalin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.
Yli 12-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisen annos.
Alle 8-vuotiaille lapsille, ks. kohta 4.3.

Antotapa

Sukupuolitautilien hoidossa on tärkeää molempien partnereiden samanaikainen hoitaminen.

Tetrallysalia on käytettävä varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Koska ruoka ja/tai maito vähentävät tetrasykliinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta, Tetrallysal-kapselit pitäisi ottaa tunteja ennen tai kaksi tuntia ruoan ja/tai maidon nauttimisen jälkeen. Samat varoimet ovat tarpeellisia myös oraalisten rautavalmisteiden käytön yhteydessä.

Jotta ruokatorven ärsytyksen ja ulseraation riski olisi mahdollisimman pieni, Tetrallysal-kapselit tulisi niellä kokonaisina riittävän nestemäärän kera (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Tetrallysal on kontraindikoitu potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai tetrasykliineille.

Alle 8-vuotiaita lapsia ei saa hoitaa Tetrallysalilla, koska se saattaa aiheuttaa hampaiden pysyvää värjäytymistä ja kiilleaurioita.

Tetrallysalin käytön aikana ei saa käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavia retinoideja (katso kohta 4.5), koska on olemassa kallonsisäisen paineen nousun vaara.

Tetrallysalia ei pidä antaa raskauden ja imetyksen aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Ruokatorven ärsytys ja haavaumat

Tetrasykliinin kiinteät lääke muodot voivat aiheuttaa ärsytystä ja haavaumia ruokatorvessa. Ruokatorven ärsytyksen ja haavaumien välttämiseksi tämän lääkevalmisteen kanssa pitää ottaa riittävästi nestettä (vettä) (ks. kohta 4.2).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Tetrallysalia pitäisi antaa varoen potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa tai potilailla, jotka saavat potentiaalisesti maksatoksisista lääkitystä. Tällä saattaa olla erityistä merkitystä iäkkäillä potilailla, joilla vajaatoiminta on yleisempää. Munuaisten, maksan ja hematologisen järjestelmän toimintaa tulisi seurata säännöllisesti pitkäaikaisen Tetrallysal-hoidon aikana, varsinkin riskipotilailla. Tetrasykliinin seerumipitoisuudet eivät saa ylittää 15 mikrog/ml.

Yliannostus

Tetrallysalin yliannostus voi aiheuttaa maksatoksisuutta.

Resistenssi

Tetrallysalin käyttö, kuten muidenkin laajakirjoisten antibioottien, saattaa johtaa epäherkkien organismien, kuten sienien, liikakasvuun. Superinfektion ilmaantuessa Tetrallysal-hoito tulee lopettaa ja ryhtyä asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin.

Yliherkkyys

Joillakin potilailla tetrasykliinihoito saattaa aiheuttaa yliherkkyysreaktioita, jotka vaihtelevat ihottumasta kuumeiluun tai anafylaktiseen shokkiin.

Valotoksisuus

Potilaita, jotka saattavat altistua suoralle auringonvalolle tai ultraviolettivalolle tulisi varoittaa valoyliherkkyyseriskistä. Lääkkeen käyttö tulisi lopettaa heti eryteeman ilmaantuessa.

Systeeminen lupus erythematosus (LED)

Tetrasykliinien käyttöä tulisi välttää LED-potilailla, sillä ne voivat pahentaa tilaa.

Myasthenia gravis

Käyttöä tulisi välttää myös myasthenia gravis -potilailla, koska heillä on neuromuskulaarisen blokin vaara.

Vanhentuneet lääkkeet

Vanhentuneiden tai hajonneiden tetrasykliinien käytön yhteydessä on esiintynyt nopeasti ilmenevää, reversiibeliä renaalista tubulaarista asidoosia (Fanconi-tyyppistä oireyhtymää), johon liittyy polyuria, polydipsia sekä pahoinvointi, glukosuria, aminohappouria, hypofosfatemia, hypokalemia ja hyperurikemia, yhdessä asidoosin ja proteinurian kanssa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä suun kautta otettavien retinoidien ja A-vitamiinin (yli 10 000 IU/vrk) kanssa tulisi välttää, sillä se saattaa lisätä hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousun vaaraa.

Kaksi- ja kolmiarvoiset kationit, kuten alumiini, vismutti, kalsium, rauta, magnesium ja sinkki vähentävät tetrasykliinien imeytymistä. Tämän vuoksi tetrasykliinien ja antasidien, rautavalmisteiden, eräiden elintarvikkeiden, kuten maidon ja maitotuotteiden tai muiden kyseisiä kationeja sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa laskea antibiootin seerumpitoisuuden alle terapeuttisen tason.

Aktivoidun hiilen, kolestyramiinin ja sukralfaatin samanaikainen anto voi vähentää sykliinien imeytymistä. Mahan pH:ta suurentavat valmisteet voivat vähentää tetrasykliinien imeytymistä.

Entsyymien indusioijat kuten barbituraatit, karbamatsepiini ja fenytoiini voivat maksan entsyymien indusoitumisen takia nopeuttaa tetrasykliinien hajoamista ja siten lyhentää sen puoliintumisaikaa.

Haittavaikutuksia on raportoitu tetrasykliinihoidon aikana, kun samaan aikaan on käytetty litiumia; litiumin ja tetrasykliinien välinen yhteisvaikutus on tunnettu. Erityisesti lymesykliinien käyttö yhdessä litiumin kanssa voi suurentaa seerumin litiumpitoisuutta.

Tetrasykliinien ja metoksifluraanin samanaikaisen käytön on ilmoitettu aiheuttaneen kuolemaan johtanutta munuaistoksisuutta.

Tetrasykliinit saattavat voimistaa oraalisten antikoagulanttien vaikutusta, joko häiritsemällä protrombiinin käyttöä tai vähentämällä suoliston bakteerien K-vitamiinin tuottoa. Tämän vuoksi antikoagulanttien annostusta on pienennettävä samanaikaisen käytön aikana.

Penisilliinejä ja tetrasykliinejä ei pidä käyttää samanaikaisesti mahdollisen antagonismin vuoksi.

Diureetit saattavat voimistaa tetrasykliinien munuaistoksisia vaikutuksia.

Tetrasykliinit saattavat häiritä joitakin diagnostisia testejä, kuten virtsan katekoliamiinien tai glukoosin määrittystä.

Didanosidi: sykliinien imeytyminen ruoansulatuskanavasta vähenee. Tämä johtuu siitä, että mahan pH kohoaa DDI-tabletin antasidivaikutuksen vuoksi.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3).

Tetrasykliinit läpäisevät istukan.

Siksi Tetralysal on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille (ks. kappale 4.3) (kiillevaurion tai hampaiden värjäytymisen riski lapsella ja herkkyys vakaville maksavaurioille).

Imetys

Tetrasykliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen ovat todennäköisiä.

Tetralysal on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kappale 4.3).

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua, johon liittyy pyörrytystä, päänsärkyä, näköhäiriöitä ja huimausta on raportoitu tetrasykliinihoidon yhteydessä, potilaita pitäisi varoittaa haitallisista vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja Tetralysalin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja seuraavien esiintyvyyssuokkien mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Neutropenia Trombosytopenia
Silmät	Tuntematon	Näköhäiriö*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Tuntematon	Pahoinvointi, vatsakipu, ripuli Kielitulehdus, enterokoliitti Oksentelu Epigastralgia (ylävatsan kipu)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Kuume
Maksa ja sappi	Tuntematon	Keltaisuus Hepatiitti
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys, urtikaria, angioneuroottinen edeema, anafylaktinen reaktio
Tutkimukset	Tuntematon	Kohonneet transaminaasit, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut veren bilirubiini

Hermosto	Yleinen Tuntematon	Päänsärky Huimaus, kallonsisäisen paineen nousu**
Iho ja ihonalainen kudokset	Tuntematon	Punoittava ihottuma, valoherkkyysoireet, kutina, Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Masennus, pajajaiset

*Jos ilmenee kliinisiä oireita, kuten näköhäiriöitä tai päänsärkyä, pitää kallonsisäisen paineen nousun mahdollisuus tutkia nopeasti.

**Hoito tulisi lopettaa, jos merkkejä kallonsisäisen paineen noususta kehittyi Tetralysal-hoidon aikana.

Joitakin haittavaikutuksia on ilmoitettu tetrasykliinihoidon aikana yleensä:

- Hampaiden värjäytymistä ja/tai kiilleaurioita voi esiintyä, jos tuotetta on annettu alle 8-vuotiaille lapsille.
- Hemolyyttistä anemiaa, eosinofiliaa ja muita hematologisia häiriöitä on ilmoitettu tetrasykliinihoidon aikana.
- Antianabolisesta vaikutuksesta johtuvaa munuaisista riippumatonta hyperatsotemiaa, joka voi voimistua diureettien käytön aikana, on ilmoitettu tetrasykliinin käytön aikana.
- Tetrasykliinien käytön yhteydessä on raportoitu hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua, jonka mahdollisia oireita ovat päänsärky, oksentelu, näköhäiriöt, kuten näön hämärtyminen, näkökenttäpuutos, kaksoiskuvat tai pysyvä näönmenetys.
- Systeminen lupus erythematosus.
- Pankreatiitti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Oraalisesti annosteltujen tetrasykliinien toksisuus on yleensä alhainen. Akuutin yliannostuksen aiheuttaman toksisuuden oireita voivat olla: tilapäinen kuume, oksentelu, veriripuli, keltaisuus ja mustelmat.

Transaminaasit saattavat olla koholla ja protrombiiniaika pidentynyt.

Hoito

Potilaat pitäisi toimittaa mahdollisimman pian sairaalahoitoon, varsinkin pienet lapset. Vatsahuuhtelu tulisi suorittaa ja jatkaa tämän jälkeen oireiden mukaista hoitoa. Runsasta nesteytystä täytyy ylläpitää. Antasideja voidaan käyttää vähentämään tetrasykliinien imeytymistä. Vaikeissa myrkytystapauksissa pitäisi suorittaa peritoneaali- tai hemodialyysi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet *ATC-koodi:* J01AA04

Tetralsal on bakteriostaattinen, laajakirjainen antibiootti, joka tehoaa klamydioihin, mykoplasmoihin, riketsioihin ja spirokeettoihin sekä myös moniin aerobeihin ja anaerobeihin gram-positiivisiin ja gram-negatiivisiin patogeeneihin bakteereihin ja joihinkin alkueläimiin.

Tetrasykliinit kulkeutuvat herkkiin bakteerisoluihin solun aktiivisen kuljetusmekanismin avulla. Solun sisällä tetrasykliinit estävät bakteerin kasvua sitoutumalla ribosomin 30S-alayksikköön saaden aikaan luentavirheitä ribosomien proteiinisynteesissä.

Tetrasykliinille herkkiä organismeja ovat:

Gram-positiiviset bakteerit: *Bacillus anthracis*, *Actinomyces israelii*, *Arachnia propionica*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* ja *Propionibacterium acnes*.
Vaikka lääke tehoaa in vitro ja in vivo joihinkin stafylokokki- ja streptokokkikantoihin, tetrasykliiniresistenssiä on raportoitu yhä useammin.

Gram-negatiiviset bakteerit: *Bartonella bacilliformis*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Calymatobacterium granulomatis*, *Campylobacter fetus*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Leptotrichia buccalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas mallei*, *Shigella*, *Spirillum minus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Yersinia enterocolitica* ja *Yersinia pestis*.

Vaikka tetrasykliinit tehoavat myös in vitro joihinkin *Acinetobacter*-, *Bacteroides*-, *Enterobacter aerogenes*-, *Escherichia coli*- ja *Klebsiella*-kantoihin, suuri osa näiden organismien kannoista on resistenttejä tetrasykliineille. Melkein kaikki *Proteus*- ja *Pseudomonas aeruginosa*-kannat ovat tetrasykliiniresistenttejä.

Muita yleensä herkkiä organismeja: *Helicobacter pylori*, *Rickettsia akari*, *Rickettsia prowazeki*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia tsutsugamushi*, *Rickettsia typhi* ja *Coxiella burnetti*. *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* ja *Ureaplasma urealyticum*. Spirokeetat kuten *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Leptospira*, *Treponema pallidum* ja *Treponema pertenue*.

Lisäksi tetrasykliinit tehoavat joihinkin alkueläimiin, kuten *Plasmodium falciparum* ja *Entamoeba histolytica*.

Sienet, hiivat ja virukset ovat yleensä resistenttejä.

Resistenssi:

Tetrasykliiniresistenssi on yleensä plasmidi-välitteinen ja siirtyvä. Se on usein indusoitua ja näyttää liittyvän kykyyn estää antibiootin kerääntyminen bakteerisoluihin vähentämällä aktiivista lääkeaineen kuljetusta soluun ja lisäämällä tetrasykliinin poistumista solusta. Plasmidivälitteinen resistenssi voi siirtyä saman lajin tai eri lajin organismista toiseen.

Resistenssi on lisääntynyt erityisesti *Enterobacteriaceae*-heimoissa, kuten *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Salmonella* ja *Shigella* spp. Stafylokokit, streptokokit ja pneumokokit ovat yleensä resistenttejä. Resistenssi on yleistä myös *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* ja *Haemophilus ducreyi* bakteereilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Vähintään 60-80 % Tetralsal-annoksesta imeytyy ruoansulatuskanavasta. Maidon ja muiden kalsiumia sitovien valmisteiden ei ole havaittu sitoutuvan lymesykliiniin. Tästä huolimatta varotoimet Tetralsalin annostelussa ruoan yhteydessä ovat tarpeen.

Tetralsal hajoaa tetrasykliiniksi (aktiivinen molekyyli) ja lysiiniksi, luultavasti suolen seinämän läpi kulkeutuessaan. Suun kautta tapahtuvan lymesykliinin annostelun jälkeen huippuplasmapitoisuudet

saavutetaan kahdessa tunnissa. Puoliintumisaika plasmassa on noin 7-14 tuntia. 600 mg/vrk jaettuna useaan kerta-annokseen saa aikaan 1-3 mikrog/ml pitoisuuden plasmassa riippumatta siitä, onko lääke otettu tyhjiin vatsaan vai ei.

Veressä noin 45 % tetrasykliinistä on sitoutunut plasman proteiineihin.

Tetralsal, tetrasykliiniksi muuttumisen jälkeen, jakautuu kudoksiin ja kudostenesteisiin kuten pleuranesteeseen, keuhkoputkien eritteisiin, ysköksiin, sylkeen, askitesnesteeseen, nivelnesteeseen, silmän etukammionesteeseen ja lasiaiseen sekä eturauhas- ja siemennesteeseen. Tetrasykliinit kulkeutuvat helposti maksan, haiman ja luuytimen retikuloendoteliaalisoluihin. Yleensä vain pieniä määriä tetrasykliiniä kulkeutuu selkäydinnesteeseen.

Tetrasykliinit läpäisevät istukan helposti ja kulkeutuvat myös äidinmaitoon.

Tetrasykliinit erittyvät virtsaan ja ulosteeseen. Virtsaan erittyminen tapahtuu glomerulusfiltraatiolla. Sapessa pitoisuudet saattavat olla 5 - 25 kertaa suuremmat kuin plasmassa. Tetrasykliinien täydellinen eliminaatio on hidasta, koska ne imeytyvät jonkin verran takaisin enterohepaattisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eri sykliinejä koskeva prekliininen tieto ei viittaa minkään erityisen ihmisiin kohdistuvan riskin olemassaoloon tutkimuksissa, joissa on selvitetty farmakologiaa turvallisuuden kannalta, toistuvan annon toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenista potentiaalia. Eläintutkimukset osoittivat, että missä tahansa tiineyden vaiheessa tai imetysaikana rotille annettu tetrasykliini annostasoilla, jotka eivät olleet huomattavasti terapeuttisia annostasoja suurempia, aiheutti alkio-, sikiö- ja perinataalitoksisuutta ja teratogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti, liivate, titaanidioksidi (E 171), erytrosiini (E 127), kinoliinikeltainen (E 104) ja indigotiini (E 132).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

20 ja 100 kapselia Al/PE-repäisy-pakkauksessa

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Galderma Nordic AB
Seminarieгатan 21
752 28 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5752

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.4.1969/3.4.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tetralysal® 300 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lymecyklin 407,2 mg, motsvarande 300 mg tetracyklin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Utseende:

Rödgul, hård gelatinkapsel med gult, gryntigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner orsakade av lymecyklinkänsliga patogener, vilket inkluderar de flesta grampositiva och gramnegativa bakterier samt mykoplasma, klamydia- och rickettsiaarter.
Officiella och lokala riktlinjer gällande antibiotikaresistens och adekvat antimikrobiell behandling ska följas vid behandling med antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

En vanlig dos Tetralysal till vuxna är 600 mg per dygn fördelat på flera deldoser.
300 mg kaps: 2 kapslar per dygn.

Sinuit: 300 mg två gånger dagligen i 7–10 dagar.

Bronkit: 300 mg två gånger dagligen i 10 dagar.

Mykoplasmapneumoni: 300 mg två gånger dagligen i 2 veckor.

Okomplicerad klamydiainfektion (uretrit, cervicit): 300 mg två gånger dagligen i 10–14 dagar.

Salpingit: 300 mg två gånger dagligen i 2–4 veckor.

Klamydiaprostatit: 300 mg två gånger dagligen i minst 3 veckor.

Reaktiv artrit: 300 mg två gånger dagligen i 3 månader.

Reiters syndrom: 300 mg två gånger dagligen i 3–4 veckor.

Akut gonokockinfektion: 300 mg två gånger dagligen i 6–7 dagar.

Syfilis: 600 mg två gånger dagligen i minst 15 dagar.

Lymphogranuloma venerum: 300 mg två gånger dagligen i 10–15 dagar.

Ulcus molle: 300 mg två gånger dagligen i 7–15 dagar.

Tularemi: 300 mg två gånger dagligen i 14 dagar.

Klamydiapneumoni (TWAR): 300 mg två gånger dagligen i minst 14 dagar.

Erysipeloid: 300 mg två gånger dagligen i minst 7 dagar.

Lymes sjukdom: 300 mg två gånger dagligen i 10–14 dagar.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tetralsal hos barn under 12 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Barn över 12 år kan behandlas med doser för vuxna.

Barn under 8 år, se avsnitt 4.3.

Administreringssätt

Vid behandling av könssjukdomar är det viktigt att bägge parter behandlas samtidigt.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion.

Eftersom mat och/eller mjölk minskar upptaget av tetracyklin ur magtarmkanalen ska Tetralsal kapslar tas en timme före eller två timmar efter måltid och/eller mjölk. Samma försiktighetsåtgärd gäller också vid användning av oralt administrerade järnpreparat.

För minsta möjliga risk för irritation och sårbildning i esofagus ska Tetralsal kapslarna sväljas hela tillsammans med en tillräcklig mängd vätska (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Tetralsal är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot tetracykliner.

Barn under 8 år får inte behandlas med Tetralsal, då detta läkemedel kan orsaka bestående missfärgning av tänder och skador på tandemaljen.

Under pågående behandling med Tetralsal får patienten inte behandlas med orala retinoider (se avsnitt 4.5), eftersom det föreligger en risk för ökat intrakraniellt tryck.

Tetralsal ska inte användas under graviditet eller amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Irritation och sårbildning i esofagus

Fasta läkemedelsformer med tetracykliner kan orsaka irritation eller sårbildning i esofagus. För att undvika detta ska läkemedlet intas med en tillräcklig mängd vätska (vatten) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Försiktighet ska iakttas då Tetralsal ges till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eller till patienter som behandlas med potentiellt levertoxiska läkemedel. Detta kan vara särskilt viktigt att observera hos äldre patienter, hos vilka insufficiens är vanligare. Njur- och leverfunktion samt funktionen hos det hematologiska systemet ska kontrolleras regelbundet under långtidsbehandling med Tetralsal. Detta gäller särskilt för riskpatienter. Halterna av tetracyklin i serum får inte överstiga 15 mikrog/ml.

Överdoser

En överdos Tetralsal kan vara levertoxisk.

Resistens

En behandling med Tetralsal kan (i likhet med annan bredspektrumantibiotika) leda till tillväxt av icke-känsliga organismer, såsom svampar.

Vid uppkomst av superinfektion ska behandlingen med Tetralsal avbrytas och adekvat behandling sättas in.

Överkänslighet

En behandling med tetracykliner kan hos vissa patienter orsaka överkänslighetsreaktioner, vilka kan

variera från hudutslag till feber och anafylaktisk chock.

Fototoxicitet

Patienter som kan tänkas exponeras för direkt solljus eller ultraviolett ljus ska varnas för eventuella ljusöverkänslighetsreaktioner. Vid uppkomst av erytem ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Systemisk lupus erythematosus (LED)

Bruk av tetracykliner ska undvikas hos patienter med LED, eftersom dessa läkemedel kan förvärra tillståndet.

Myasthenia gravis

Användning ska undvikas också hos patienter med myasthenia gravis, eftersom det föreligger en risk för neuromuskulär blockad.

Föråldrade läkemedel

Vid användning av föråldrade eller sönderfallna tetracykliner har snabb uppkomst av reversibel renal tubulär acidosis (syndrom av Fanconi-typ) med polyuri, polydipsi samt illamående, glukosuri, aminosyreuri, hypofosfatemi, hypokalemi och hyperurikemi i kombination med acidosis och proteinuri konstaterats.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett samtidigt intag av orala retinoider eller vitamin A (mer än 10 000 IE/dygn) ska undvikas, då detta kan öka risken för ökat intrakraniellt tryck.

Två- och trevärdade katjoner, såsom aluminium, vismut, kalcium, järn, magnesium och zink, minskar upptaget av tetracykliner. Därför kan ett samtidigt bruk av tetracykliner och antacida, järnpreparat, vissa livsmedel (såsom mjölk och mejeriprodukter) eller andra preparat som innehåller ifrågavarande katjoner sänka halten av antibiotikum i serum till en nivå som ligger under den terapeutiska halten.

Ett samtidigt intag av medicinskt kol, kolestyramin och sukralfat kan minska absorptionen av cykliner. Preparat som höjer pH-värdet i magsäcken kan minska upptaget av tetracykliner.

Enzyminducerande medel som barbiturater, karbamazepin och fenytoin kan via en induktion av leverenzymerna öka sönderfallet av tetracyklin och på så vis förkorta dess halveringstid.

Biverkningar har rapporterats i samband med tetracyklinbehandlingar där patienten samtidigt använt litium. Det föreligger en känd interaktion mellan tetracykliner och litium. Särskilt lymecyklin i kombination med litium kan leda till ökade litiumhalter i serum.

Det finns rapporter där ett samtidigt bruk av tetracykliner och metoxifluran har lett till fatal njurtoxicitet.

Tetracykliner kan förstärka effekten av orala antikoagulantia antingen genom att störa utnyttjandet av protrombin i kroppen eller genom att minska tarmbakteriernas produktion av vitamin K. Doseringen av antikoagulantia ska därför minskas vid samtidig behandling.

Penicilliner och tetracykliner ska inte användas samtidigt på grund av potentiell antagonism.

Diuretika kan förstärka de njurtoxiska effekterna hos tetracykliner. Tetracykliner kan störa vissa diagnostiska test, såsom analys av katekolaminer eller glukos i urinen.

Didanosin: Absorptionen av cykliner ur magtarmkanalen minskas. Detta beror på att pH-värdet i magsäcken höjs till följd av den antacida effekten av tabletten med DDI.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Reproduktionstoxicitet har konstaterats i samband med djurförsök (se avsnitt 5.3).

Tetracykliner passerar placenta.

Behandling med Tetralysal är därför kontraindicerat hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.3) (risk för emaljskador och missfärgade tänder hos barnet och känslighet för allvarliga leverskador).

Amning

Tetracykliner utsöndras i bröstmjolk i så pass stora mängder att effekter på nyfödda/barn som ammas anses sannolika.

Tetralysal är kontraindicerat i samband med amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Information om inverkan på fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom ett ökat intrakraniellt tryck, förknippat med yrsel, huvudvärk, synstörningar och svindel, har rapporterats i samband med tetracyklinbehandlingar ska patienterna varnas för betydelsen av dessa biverkningar för förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som konstaterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion av Tetralysal presenteras grupperade enligt organsystem och följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell över biverkningar

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Neutropeni Trombocytopeni
Ögon	Ingen känd frekvens	Synstörningar*
Magtarmkanalen	Vanliga Ingen känd frekvens	Illamående Buksmärtor Diarré Glossit Enterokolit Kräkningar Epigastralgi (smärtor i bukens övre del)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Feber
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Gulsot Hepatit
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet Urtikaria Angioneurotiskt ödem Anafylaktisk reaktion

Undersökningar	Ingen känd frekvens	Förhöjda transaminasvärden Förhöjd halt av alkalisk fosfatas i blodet Förhöjd halt av bilirubin i blodet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Ingen känd frekvens	Huvudvärk Svindel Ökat intrakraniellt tryck**
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Rött hudutslag Fotosensitivitetsreaktioner Klåda Stevens-Johnsons syndrom
Psyksiska störningar	Ingen känd frekvens	Depression Mardrömmar

* Om kliniska symtom som synstörningar och huvudvärk uppkommer ska patienten snarast undersökas för eventuellt ökat intrakraniellt tryck.

** Behandlingen ska avbrytas om patienten utvecklar tecken på ökat intrakraniellt tryck under behandlingen med Tetralysal.

Några biverkningar är generella vid användning av tetracykliner:

- Missfärgning av tänder och/eller emaljskador kan förekomma om produkten ges till barn under 8 år.
- Hemolytisk anemi, eosinofili och andra hematologiska störningar har rapporterats i samband med bruk av tetracykliner.
- Extra-renal hyperazotemi kopplat till en antianabolisk effekt, vilken kan intensifieras vid samtidigt bruk av diuretika, har rapporterats i samband med bruk av tetracykliner.
- Benign intrakraniell hypertension har rapporterats med tetracykliner, med eventuella symtom som huvudvärk, kräkningar, synstörningar, däribland dimsyn, skotom, diplopi och permanent synnedsättning.
- Systemisk lupus erythematosus.
- Pankreatit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Överdoser

Symtom

Toxiciteten hos oralt administrerade tetracykliner är i allmänhet låg. En akut överdosering kan orsaka toxiska symtom som tillfällig feber, kräkningar, blodig diarré, ikterus och blåmärken.

Transaminaserna kan vara förhöjda och protrombintiden förlängd.

Behandling

Patienten ska tas till sjukhus fortast möjligt. Detta gäller särskilt för små barn. Ventrikelsköljning ska utföras, för att därefter övergå till symtomatisk behandling. Riklig hydrering ska upprätthållas.

Antacida kan användas för att minska upptaget av tetracyklin. Vid svåra fall av intoxication ska peritoneal- eller hemodialys utföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriellt medel för systemiskt bruk, *ATC-kod:* J01AA04
Tetralysal är ett bakteriostatiskt bredspektrumantibiotikum med effekt mot olika arter av klamydia, mykoplasma, rickettsia och spiroketer, samt mot många aeroba och anaeroba grampositiva och gramnegativa patogena bakterier och vissa urdjur.

Tetracykliner tar sig in i känsliga bakterieceller via en aktiv transportmekanism. Inuti cellerna hindrar tetracyklinerna bakteriernas tillväxt genom att binda sig vid ribosomernas 30S-subenheter och på så vis orsaka fel vid gentranskriptionen i ribosomernas proteinsyntes.

Organismer som är känsliga för tetracyklin:

Grampositiva bakterier: *Bacillus anthracis*, *Actinomyces israelii*, *Arachnia propionica*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* och *Propionibacterium acnes*.
Trots att läkemedlet har effekt mot vissa stafylokock- och streptokockstammar både *in vitro* och *in vivo*, har tetracyklinresistens rapporterats allt oftare.

Gramnegativa bakterier: *Bartonella bacilliformis*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Campylobacter fetus*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Leptotrichia buccalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas mallei*, *Shigella*, *Spirillum minus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Yersinia enterocolitica* och *Yersinia pestis*.

Trots att tetracykliner *in vitro* har effekt också mot vissa stammar av *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* och *Klebsiella* är de flesta av stammarna resistent mot tetracykliner. Så gott som alla stammar av *Proteus* och *Pseudomonas aeruginosa* är resistent mot tetracykliner.

Övriga känsliga organismer: *Helicobacter pylori*, *Rickettsia akari*, *Rickettsia prowazeki*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia tsutsugamushi*, *Rickettsia typhi* och *Coxiella burnetti*. *Chlamydia tracomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* och *Ureaplasma urealyticum*.
Spiroketer som *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Leptospira*, *Treponema pallidum* och *Treponema pertenue*.

Dessutom har tetracykliner effekt mot vissa urdjur såsom *Plasmodium falciparum* och *Entamoeba histolytica*.

Swampar, jäst och virus är i allmänhet resistent.

Resistens:

Tetracyklinresistensen är ofta plasmidmedierad och överförbar. Den är ofta inducerande och ser ut att vara kopplad till förmågan att hindra antibiotika från att ackumuleras i bakteriecellerna genom en minskning av den aktiva transporten av läkemedel till cellerna samt genom en ökning av utsöndringen av tetracyklin från cellerna. Den plasmidmedierade resistensen kan överföras till organismer av samma art och mellan olika arter.

Förekomsten av resistens har ökat särskilt inom familjen *Enterobacteriaceae*, såsom hos *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Salmonella* och *Shigella* spp. Stafylokocker, streptokocker och pneumokocker är i allmänhet resistent. Resistens är allmänt också hos bakterierna *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* och *Haemophilus ducreyi*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Minst 60–80 % av en dos Tetralysal absorberas ur magtarmkanalen. Mjolk och andra preparat som binder kalcium har inte konstaterats bindas till lymecyklin. Trots detta krävs försiktighetsåtgärder vid dosering av Tetralysal i samband med måltid.

Tetralysal faller sönder i tetracyklin (aktiv molekyl) och lycin; antagligen då läkemedlet passerar tarmväggen. Efter oral administrering av lymecyklin uppnås maximal koncentration i plasma på två timmar. Halveringstiden i plasma är cirka 7–14 timmar. En dos på 600 mg/dygn fördelat på deldoser leder till en halt på 1–3 mikrog/ml i plasma, oberoende av om läkemedlet tagits på tom mage eller inte.

45 % av tetracyklindosen i blodet är bunden till plasmaproteiner.

Efter att Tetralysal omvandlats till tetracyklin kommer läkemedlet att distribueras i kroppens vävnader och vätskor, såsom pleuravätska, bronkialsekret, upphostningar, sputum, ascites, ledvätska, vätskor i främre ögonkammare och glaskropp samt prostata- och sädesvätska. Tetracykliner tar sig enkelt till leverns, bukspottkörtelns och benmärgens retikuloendoteliala celler. I allmänhet transporteras endast små mängder tetracyklin till ryggmärgsvätskan.

Tetracykliner passerar lätt placenta och utsöndras även i bröstmjölk.

Tetracykliner utsöndras i urin och feces. Urinexkretionen sker via glomerulär filtration. Halterna i galla kan vara 5–25 gånger högre än i plasma. Den fullständiga elimineringen av tetracykliner är långsam, eftersom läkemedlen i viss mån återupptas via det enterohepatiska kretsloppet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data gällande olika cykliner tyder inte på någon särskild risk för människa i studier där man utrett farmakologiska egenskaper ur säkerhetssynpunkt, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogen potential.

Djurstudier har visat att tetracyklin i doser som inte överskred de terapeutiska nivåerna i nämnvärd grad, orsakade embryo-, foster- och perinataltoxicitet samt teratogena effekter hos råttor då dessa administrerades i vilket skede som helst av dräktighet eller digivning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenhaltig kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat, gelatin, titandioxid (E 171), erytrosin (E 127), kinolingult (E 104) och indigokarmin (E 132).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 och 100 kapslar i A/PE-stripförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5752

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

30.4.1969/3.4.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.10.2021