

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 avril 2014

TETRALYSAL 150 mg, gélule

Boîte de 56 gélules (CIP : 34009 415 880 9 9)

TETRALYSAL 300 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 367 598 0 0)

Laboratoire GALDERMA INTERNATIONAL

DCI	lymécycline
Code ATC (2013)	J01AA04 (tétracyclines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>Tetralysal 150 mg</u> « Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la lymécycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes. Elles sont limitées aux infections suivantes : - brucellose, - pasteurelloses, - infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à <i>Chlamydiae</i>, - infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes, - rickettsioses, - <i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q), - gonococcie, - infections ORL et broncho-pulmonaires à <i>Haemophilus influenzae</i>, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques, - tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines), - spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose), - choléra, - acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

Tetralysal 300 mg

« Acné inflammatoire sévère et moyenne, composante inflammatoire des acnés mixtes.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	03 juin 1966, validée le 17/07/1992 (dosage à 150 mg) 3 février 2005 (dosage à 300 mg)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	J	Anti-infectieux à usage systémique
	J01	Anti-infectieux à usage systémique
	J01A	Tétracyclines
	J01AA	Tétracyclines
	J01AA04	lymécycline

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité TETRALYSAL 150 mg réinscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 31 décembre 2008 par arrêté publié au JO du 12 juin 2009 et de la spécialité TETRALYSAL 300 mg inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux par arrêté du 14 avril 2009 publié au JO du 23 avril 2009.

Dans ses avis précédents (18 février 2009) concernant la demande de réinscription sur la liste de TETRALYSAL 150 mg et d'inscription de TETRALYSAL 300 mg, la conclusion de la Commission a été la suivante pour chacune des 2 spécialités: « Le service médical rendu par cette spécialité est important dans les indications de l'AMM, à l'exception des infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier les exacerbations aiguës de bronchites chroniques, pour lesquelles le service médical rendu est insuffisant ».

Le laboratoire sollicite le renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications de l'AMM sauf dans l'indication « infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier les exacerbations aiguës de bronchites chroniques » pour le dosage à 150 mg et dans toutes les indications de l'AMM (dorénavant limitées au traitement de l'acné, rectificatif d'AMM du 17 décembre 2010) pour le dosage à 300 mg.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TETRALYSAL 150 mg

« Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la lymécycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes.

Elles sont limitées aux infections suivantes :

- brucellose,
- pasteurelloses,
- infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à Chlamydiae,
- infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes,
- rickettsioses,
- *Coxiella burnetii* (fièvre Q),

- gonococcie,
- infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines),
- spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose),
- choléra,
- acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

TETRALYSAL 300 mg

« Acné inflammatoire sévère et moyenne, composante inflammatoire des acnés mixtes.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques ayant évalué l'efficacité de la lymécycline depuis la dernière évaluation par la Commission (18 février 2009).

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 29 mai 2008 au 31 janvier 2012. Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour TETRALYSAL.

Les rubriques «contre- indications» et « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP des dosages à 150 mg et 300 mg ont été mises à jour (cf. annexe).

Les indications thérapeutiques du dosage à 300 mg sont dorénavant limitées au traitement de l'acné.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2013), TETRALYSAL a fait l'objet de 385 000 prescriptions (la forme à 300 mg étant la plus prescrite avec 315 000 prescriptions). Ces spécialités sont prescrites dans 91 % des cas dans le traitement de l'acné.

04.4 Stratégie thérapeutique^{1,2,3,4,5}

Les données acquises de la science sur les infections visées par l'AMM, notamment l'acné, et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

La place de TETRALYSAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis l'avis précédent de la Commission (avis du 18 février 2009).

Les cyclines (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j) par voie orale sont particulièrement indiquées dans l'acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse) dans les formes étendues et/ou d'évolution prolongée, en se limitant à 3 mois de traitement continu.

En raison du risque d'effets indésirables rares mais graves (syndrome d'hypersensibilité, hépatite, auto-immunité), il n'est pas recommandé d'utiliser la minocycline en 1ère intention, mais seulement de manière exceptionnelle en cas d'échec des autres cyclines et d'impossibilité d'utilisation de l'isotrétinoïne orale. Les manifestations de phototoxicité sont principalement rapportées avec la doxycycline.

L'érythromycine orale (1g/j), doit être réservée à des situations particulières (contre-indication aux cyclines), en association à des traitements locaux.

Il est recommandé d'associer un traitement local à une antibiothérapie générale.

L'association d'une antibiothérapie locale et d'une antibiothérapie générale n'est pas recommandée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 février 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

TETRALYSAL 150 mg

Pour toutes les indications sauf les infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques :

- ▶ Les infections concernées par ces spécialités se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie et peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ TETRALYSAL entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité /effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit de médicaments de première intention.

Le service médical rendu **reste important** dans ces indications.

¹ Traitement de l'acné par voie locale et générale. Afssaps, novembre 2007

² Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. AFSSaPS, octobre 2005

³ Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. AFSSaPS, octobre 2005

⁴ Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. AFSSaPS, octobre 2008

⁵ Recommandations de bonne pratique - Traitement de l'acné par voie locale et générale. AFSSaPS, novembre 2007

Infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques :

Les cyclines n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*. (Recommandations Afssaps octobre 2005).

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu **reste insuffisant** dans ces indications, comme pour toutes les spécialités de la même classe.

TETRALYSAL 300 mg

- ▶ L'acné inflammatoire sévère et moyenne peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ TETRALYSAL 300 mg entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité /effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de première intention.

Le service médical rendu de TETRALYSAL 300 mg **reste important** dans cette indication.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de TETRALYSAL 150 mg dans les indications et aux posologies de l'AMM, à l'exception des infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de TETRALYSAL 300 mg dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements** : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ANNEXE

TETRALYSAL 150 MG

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 18 mars 2011)
4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes : • Allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines • En association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5). • Chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire. • Chez la femme enceinte à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)	4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes : • Hypersensibilité à la lymécycline ou aux antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des excipients. • En association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5). • Chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire. •
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. <u>Précautions d'emploi</u> • A utiliser avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. • En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées de type érythème. • L'utilisation des tétracyclines périmées peut entraîner l'apparition d'acidoses tubulaires rénales rapidement réversibles.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'app ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). La prise de tétracyclines au cours du développement dentaire (à partir du 2ème trimestre de grossesse, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun). <u>Précautions d'emploi</u> • A utiliser avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. • En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées de type érythème. • L'utilisation des tétracyclines périmées peut entraîner l'apparition d'acidoses tubulaires rénales rapidement réversibles.

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 18 mars 2011)
Interférences avec les examens paracliniques : La lymécycline : • peut donner de faux résultats positifs dans le dosage du glucose urinaire (méthode de Benedict, Clinitest), • peut produire dans les urines une fluorescence interférant dans le dosage des catécholamines urinaires (méthode de Hingerty).	Interférences avec les examens paracliniques : La lymécycline : • peut donner de faux résultats positifs dans le dosage du glucose urinaire (méthode de Benedict, Clinitest), • peut produire dans les urines une fluorescence interférant dans le dosage des catécholamines urinaires (méthode de Hingerty).
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Un effet tératogène des tétracyclines a été retrouvé en expérimentation animale mais de façon inconstante. En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse. A partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée. <u>Allaitement</u> En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Un effet tératogène des tétracyclines a été retrouvé en expérimentation animale mais de façon inconstante. En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de grossesse. L'administration de tétracyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait. Par conséquent, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de tétracyclines est déconseillée. <u>Allaitement</u> Les tétracyclines sont très faiblement excrétées dans le lait maternel. S'il n'existe pas d'alternatives à la prise d'une tétracycline au cours de l'allaitement, l'utilisation est possible sur la durée la plus courte possible.

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 18 mars 2011)		
4.8. Effets indésirables	4.8. Effets indésirables		
	•		
	Classe Organe(MedDRA)	Fréquence	Effet indésirable
	Affections oculaires	Indéterminée	Troubles de la vision*
	Affections gastro intestinales	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Nausée Douleur abdominale Diarrhée
		Indéterminée	Glossite Entérocolite
	Affections du système immunitaire	Indéterminée	Hypersensibilité immuno-allergique Urticaire Œdème de Quincke
	Investigations	Indéterminée	Augmentation des transaminases Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline et de bilirubine
	Affections du système nerveux	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Céphalées*
Indéterminée		Hypertension intracrânienne* Sensation de malaise	
Affections de la peau et du tissu sous cutanée	Indéterminée	Eruption érythémateuse	

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 18 mars 2011)		
- Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans. - Troubles digestifs (diarrhées, nausées, épigastralgies, glossite, entéocolite). - Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke). - Réactions de photosensibilisation. - Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie). - 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 des diurétiques.			Réaction de photosensibilité Prurit
	*hypertension intracrânienne : l'apparition de signes cliniques évocateurs de l'hypertension intracrânienne comme les troubles visuels et les céphalées doit faire évoquer le diagnostic. Le traitement doit être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée pendant un traitement par TETRALYSAL. Certains effets indésirables sont rapportés avec les traitements par tétracyclines en général : - Dyschromie dentaire et/ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans. - Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie et autres troubles hématologiques. - Hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique, qui peut être intensifiée par l'association avec des diurétiques.		
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 16 gélules sous films thermosoudés (Polyéthylène/Aluminium). 16 ou 56 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC-PVDC).	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 16 ou 56 gélules sous films thermosoudés (Polyéthylène/Aluminium). 16 ou 56 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC-PVDC).		
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 363 995-5 ou 34009 363 995 5 6 : 16 gélules sous films thermosoudés (polyéthylène/aluminium). 310 487-5 ou 34009 310 487 5 6 : 16 gélules sous plaquettes thermoformées (aluminium/PVC-PVDC). 360 959-8 ou 34009 360 959 8 4 : 56 gélules sous plaquettes	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 363 995-5 ou 34009 363 995 5 6 : 16 gélules sous films thermosoudés (polyéthylène/aluminium). 415 880-9 ou 34009 415 880 9 9 : 56 gélules sous films thermosoudés (polyéthylène/aluminium). 310 487-5 ou 34009 310 487 5 6 : 16 gélules sous plaquettes		

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 18 mars 2011)
thermoformées (aluminium/PVC-PVDC).	thermoformées (aluminium/PVC-PVDC). 360 959-8 ou 34009 360 959 8 4 : 56 gélules sous plaquettes thermoformées (aluminium/PVC-PVDC).

TETRALYSAL 300 mg

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 17 décembre 2010)
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lymécycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la sensibilité des espèces bactériennes. Elles sont limitées aux infections suivantes: · Brucellose · Pasteurelloses · Infections pulmonaires · Infections génito-urinaires et ophtalmiques à <i>Chlamydiae</i> · Infections pulmonaires et génito-urinaires à mycoplasmes · Rickettsioses · <i>Coxiella burnetti</i> (fièvre Q) · Gonococcie · Infections ORL et broncho-pulmonaires à <i>Haemophilus influenzae</i>, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques · Tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux β lactamines) · Spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose) · Choléra · Acné inflammatoire sévère et moyenne, composante inflammatoire des acnés mixtes Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. 4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> Adultes: 600 mg/jour (soit 2 gélules), en 2 prises par jour.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Acné inflammatoire sévère et moyenne, composante inflammatoire des acnés mixtes. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. 4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> Adultes : 300 mg/jour (soit 1 gélule), pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 17 décembre 2010)
<u>Cas particulier:</u> Acné 300 mg/jour (soit 1 gélule), pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi dose peut être utilisé. <u>Mode d'administration</u> Administer de préférence en dehors des repas.	traitement à demi-dose peut être utilisé. <u>Mode d'administration</u> Administer de préférence en dehors des repas.
4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes : • Hypersensibilité à la lymécycline ou aux autres antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des constituants du produit. • En association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5). • L'emploi de ce médicament doit être évité au cours du développement dentaire : chez l'enfant de moins de 8 ans, en raison du risque de coloration permanente des dents (jaune-gris-brun) et d'hypoplasie de l'émail dentaire. • Ces effets sont plus fréquents lors de traitement au long cours mais ils ont également été observés après des utilisations courtes et répétées.	4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes : • Hypersensibilité à la lymécycline ou aux antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des excipients. • En association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5). • Chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La prise de tétracyclines au cours du développement dentaire (à partir du 2ème trimestre de grossesse, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun). Cet effet est plus fréquent lorsque le produit est utilisé au long cours, mais il a également été observé après des utilisations courtes et répétées du produit. Des cas d'hypoplasie de l'émail dentaire ont également été signalés. Les tétracyclines, chez les femmes enceintes à partir du 4^{ème} mois de grossesse, nourrissons et enfants de moins de 8 ans, ne doivent pas être utilisées à moins que le bénéfice attendu ne soit clairement supérieur au risque. <u>Précautions d'emploi</u> • A utiliser avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. • En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La prise de tétracyclines au cours du développement dentaire (à partir du 2ème trimestre de grossesse, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun). <u>Précautions d'emploi</u> • A utiliser avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. • En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 17 décembre 2010)
interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées de type érythème. • L'utilisation des tétracyclines périmées peut entraîner l'apparition d'acidoses tubulaires rénales rapidement réversibles. <u>Interférences avec les examens paracliniques :</u> La lymécycline : • peut donner de faux résultats positifs dans le dosage du glucose urinaire (méthode de Benedict, Clinitest), • peut produire dans les urines une fluorescence interférant dans le dosage des catécholamines urinaires (méthode de Hingerty).	interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées de type érythème. • L'utilisation des tétracyclines périmées peut entraîner l'apparition d'acidoses tubulaires rénales rapidement réversibles. <u>Interférences avec les examens paracliniques :</u> La lymécycline : • peut donner de faux résultats positifs dans le dosage du glucose urinaire (méthode de Benedict, Clinitest), • peut produire dans les urines une fluorescence interférant dans le dosage des catécholamines urinaires (méthode de Hingerty).
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Un effet tératogène des tétracyclines a été retrouvé en expérimentation animale mais de façon inconstante. En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. L'administration de cyclines au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse. A partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est déconseillée. <u>Allaitement</u> L'excrétion de lymécycline dans le lait maternel n'est pas documentée. Aussi en cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Un effet tératogène des tétracyclines a été retrouvé en expérimentation animale mais de façon inconstante. En clinique, l'utilisation des tétracyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de grossesse. L'administration de tétracyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait. Par conséquent, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de tétracyclines est déconseillée. <u>Allaitement</u> Les tétracyclines sont très faiblement excrétées dans le lait maternel. S'il n'existe pas d'alternatives à la prise d'une tétracycline au cours de l'allaitement, l'utilisation est possible sur la durée la plus courte possible.

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 17 décembre 2010)																					
4.8. Effets indésirables	4.8. Effets indésirables Evenements indésirables – fréquence Les fréquences sont définies ainsi : Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; Rare (≥ 1/10 000, < 1/ 1 000) ; Très rare (< 1/10 000). <table><tr><th>Classe Organe(MedDRA)</th><th>Fréquence</th><th>Effet indésirable</th></tr><tr><td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td><td>Indéterminée</td><td>Neutropénie Thrombopénie</td></tr><tr><td>Affections oculaires</td><td>Indéterminée</td><td>Troubles de la vision*</td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td>Fréquent (≥1/100, <1/10) Indéterminée</td><td>Nausée Douleur abdominale Diarrhée Glossite Entérocolite Vomissement Epigastralgie</td></tr><tr><td>Troubles généraux</td><td>Indéterminée</td><td>Fièvre</td></tr><tr><td>Affections hépatobiliaires</td><td>Indéterminée</td><td>Ictère</td></tr><tr><td>Affections du système immunitaire</td><td>Indéterminée</td><td>Hypersensibilité immuno-allergique Urticaire Œdème de Quincke Réaction anaphylactique</td></tr></table>	Classe Organe(MedDRA)	Fréquence	Effet indésirable	Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Neutropénie Thrombopénie	Affections oculaires	Indéterminée	Troubles de la vision*	Affections gastro-intestinales	Fréquent (≥1/100, <1/10) Indéterminée	Nausée Douleur abdominale Diarrhée Glossite Entérocolite Vomissement Epigastralgie	Troubles généraux	Indéterminée	Fièvre	Affections hépatobiliaires	Indéterminée	Ictère	Affections du système immunitaire	Indéterminée	Hypersensibilité immuno-allergique Urticaire Œdème de Quincke Réaction anaphylactique
Classe Organe(MedDRA)	Fréquence	Effet indésirable																				
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Neutropénie Thrombopénie																				
Affections oculaires	Indéterminée	Troubles de la vision*																				
Affections gastro-intestinales	Fréquent (≥1/100, <1/10) Indéterminée	Nausée Douleur abdominale Diarrhée Glossite Entérocolite Vomissement Epigastralgie																				
Troubles généraux	Indéterminée	Fièvre																				
Affections hépatobiliaires	Indéterminée	Ictère																				
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Hypersensibilité immuno-allergique Urticaire Œdème de Quincke Réaction anaphylactique																				

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 17 décembre 2010)		
	Investigations	Indéterminée	Augmentation des transaminases Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline et de bilirubine
	Affections du système nerveux	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Indéterminée	Céphalées* Hypertension intracrânienne* Sensation de malaise
	Affections de la peau et du tissu sous cutanée	Indéterminée	Eruption érythémateuse Réaction de photosensibilité Prurit Syndrome de Stevens Johnson
	*hypertension intracrânienne : l'apparition de signes cliniques évocateurs de l'hypertension intracrânienne comme les troubles visuels et les céphalées doit faire évoquer le diagnostic. Le traitement doit être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée pendant un traitement par TETRALYSAL. Certains effets indésirables sont rapportés avec les traitements par tétracyclines en général : • Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans. • Troubles digestifs (diarrhées, nausées, épigastalgies, glossite, entérocolite). • Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke). • Réactions de photosensibilisation. • Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie). • Une hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique a • Dyschromie dentaire et/ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans. • Anémie hémolytique, éosinophilie et autres troubles hématologiques. • Hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique, qui peut être intensifiée par l'association avec des diurétiques.		

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 17 décembre 2010)
été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie peut être majorée par l'association avec des diurétiques.	
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Stéarate de magnésium, silice colloïdale hydratée. Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, érythrosine (E127), jaune de quinoléine (E104), dioxyde de titane (E171).	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Stéarate de magnésium, silice colloïdale hydratée. Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, érythrosine (E127), jaune de quinoléine (E104), dioxyde de titane (E171), indigotine (E 132).