

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2019

*lymécycline***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

Code ATC	J01AA04 (tétracyclines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>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.</p> <p>Elles sont limitées aux infections suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	03 juin 1966, validée le 17/07/1992 (dosage à 150 mg) 3 février 2005 (dosage à 300 mg) (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	J	Anti-infectieux à usage systémique
	J01	Anti-infectieux à usage systémique
	J01A	Tétracyclines
	J01AA	Tétracyclines
	J01AA04	lymécycline

02 CONTEXTE

Examen des spécialités TETRALYSAL 150 mg et TETRALYSAL 300 mg réinscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 31 décembre 2013.

Dans son avis précédent (2 avril 2014), la Commission a considéré que :

- le service médical rendu par TETRALYSAL 150 mg restait important pour toutes les indications sauf les infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques ;
- le service médical rendu par TETRALYSAL 150 mg restait insuffisant, comme pour toutes les spécialités de la même classe, dans les infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques;
- le service médical rendu de TETRALYSAL 300 mg restait important dans son indication.

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 bêtalactamines),
- 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 fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance (PSUR et PBRER) couvrant la période du 1^{er} février 2013 au 31 janvier 2017.

► Des modifications du RCP sont survenues depuis la dernière évaluation par la Commission (cf. annexe). Les principales modifications concernent les sections suivantes :

- 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ;
- 4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ;
- 4.8 : Effets indésirables.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile automne 2018), le nombre de prescriptions de TETRALYSAL est estimé à environ 345 000 dont 310 000 pour la présentation de TETRALYSAL 300 mg. Ce dosage est prescrit dans environ 90 % des cas dans le traitement de l'acné.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4,5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 avril 2014, la place de TETRALYSAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 2 avril 2014 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de TETRALYSAL 150 mg reste important dans ces indications.

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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de TETRALYSAL 150 mg reste insuffisant dans ces indications, comme pour toutes les spécialités de la même classe.

¹ Société française de dermatologie. Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale - Recommandation de bonne pratique. 2015

² HAS. Fiche mémo. Urétrites et cervicites non compliquées : stratégie diagnostique et thérapeutique de prise en charge. 2015

³ AFSSAPS. Fiche n°5 Brucellose.2008

⁴ Mygland A et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010; 17: 8-16

⁵ SPILF. Recommandations de bonne pratique– Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Mise au point 2011.

⁶ ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point 2010.

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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de TETRALYSAL 300 mg reste important dans son 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 selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT TETRALYSAL 150 mg, gélule</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Lymécycline.....226 mg (Quantité correspondant à l'activité d'une quantité de tétracycline base ou égale à 150 mg) Pour une gélule. Excipients : lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Gélule.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Elles procèdent de l'activité antibactérienne 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • brucellose, • pasteurelloses, • infections pulmonaires, • infections génito-urinaires et ophtalmiques à Chlamydiae, • infections pulmonaires et génito-urinaires à mycoplasmes, • rickettsioses, • Coxiellea burnetti (fièvre Q), • gonococcie, • infections ORL et broncho-pulmonaires à Haemophilus influenzae, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques, • tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas 	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT TETRALYSAL 150 mg, gélule</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Lymécycline.....226 mg (Quantité correspondant à l'activité d'une quantité de tétracycline base ou égale à 150 mg) Pour une gélule. Excipient à effet notoire : lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Gélule.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Elles procèdent de l'activité antibactérienne 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • brucellose, • pasteurelloses, • infections pulmonaires, • infections génito-urinaires et ophtalmiques à Chlamydiae, • infections pulmonaires et génito-urinaires à mycoplasmes, • rickettsioses, • Coxiellea burnetti (fièvre Q), • gonococcie, • infections ORL et broncho-pulmonaires à Haemophilus influenzae, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques, • tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)
<p>d'allergie aux βlactamines),</p> <ul style="list-style-type: none"> • spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose), • choléra, • acné inflammatoire sévère et moyenne, composante inflammatoire des acnés mixtes. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p><u>Adultes :</u> 600 mg/jour (soit 4 gélules), en 2 prises par jour.</p> <p><u>Cas particulier :</u> <u>Acné :</u> 300 mg/jour (2 gélules), en 2 prises par jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.</p> <p>Mode d'administration Administer de préférence en dehors des repas.</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>d'allergie aux βlactamines),</p> <ul style="list-style-type: none"> • spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose), • choléra, • acné inflammatoire sévère et moyenne, composante inflammatoire des acnés mixtes. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p><u>Adultes :</u> 600 mg/jour (soit 4 gélules), en 2 prises par jour.</p> <p><u>Cas particulier :</u> <u>Acné :</u> 300 mg/jour (2 gélules), en 2 prises par jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.</p> <p>Mode d'administration Administer de préférence en dehors des repas.</p> <p>Tétralysal doit être pris avec une quantité suffisante de liquide afin de réduire le risque d'irritation et d'ulcération oesophagienne (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de Tétralysal chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Pour les enfants âgés de plus de 12 ans, la posologie de l'adulte peut être donnée. Pour les enfants de moins de 8 ans, voir la rubrique 4.3.</p> <p>4.3. Contre-indications • Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la lymécycline ou aux antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • En association avec les rétinoïdes par voie générale ou en cas d'apport en vitamine A supérieur à 10 000 UI/jour (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.

RCP lors du précédent passage en Commission

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte 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 2^{ème} trimestre de grossesse, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun).

Précautions d'emploi

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.

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).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Rétinoïdes (tous)

- (Voie générale)
- Risque d'hypertension intracrânienne.

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Ce médicament contient du lactose. ~~Son utilisation est déconseillée chez~~ Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit **total** en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) **ne doivent pas prendre ce médicament.**

La prise de tétracyclines au cours du développement dentaire (à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun).

Précautions d'emploi

Les formes solides de tétracycline peuvent provoquer une irritation oesophagienne et des ulcérations. Pour éviter l'irritation et l'ulcération oesophagienne, des liquides adéquats (eau) doivent être pris avec ce médicament (voir rubrique 4.2).

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 **à l'arrêt du traitement (syndrome de Fanconi).**

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).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Rétinoïdes (tous)

- (Voie générale)
- Risque d'hypertension intracrânienne.

+ Vitamine A

- **En cas d'apport de 10 000 UI/j et plus : risque d'hypertension intracrânienne.**

RCP lors du précédent passage en Commission

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

- Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.
- Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

+ Didanosine

- Diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI).
- Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Fers (sels de)

- (Voie orale)
- Diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes).
- Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium

- (Topiques gastro-intestinaux).
- Diminution de l'absorption digestive des cyclines.
- Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

Problèmes particuliers du déséquilibre de L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque.

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

- Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.
- Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

+ Didanosine

- Diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Fers (sels de)

- (Voie orale)
- Diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes).
- Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium, charbon activé, chélates de bismuth, sucralfate

- (Topiques gastro-intestinaux).
- Diminution de l'absorption digestive des cyclines.
- Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Médicaments augmentant le pH gastrique

- Diminution de l'absorption digestive des cyclines.
- + **Barbituriques, carbamazépine, phénytoïne**
- Accélère la dégradation des tétracyclines dans le foie par induction enzymatique diminuant leur demi-vie.

+ Méthoxyflurane (gaz anesthésique)

- En association avec les tétracyclines, toxicité rénale fatale.

+ Pénicilline

- En association avec les tétracyclines, interfère avec l'action bactéricide de la pénicilline et d'antibiotiques du groupe des bêta-lactames. Il est recommandé de ne pas administrer des tétracyclines en même temps que des antibiotiques du groupe des bêta-lactames.

Problèmes particuliers du déséquilibre de L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part

RCP lors du précédent passage en Commission

Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de L'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

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.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Classe Organe(MedDRA)	Fréquence	Effet indésirable
Affections oculaires	Indéterminée	Troubles de la vision*

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de L'INR.

Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

~~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.~~

Les tétracyclines traversent facilement la barrière placentaire.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de tétracyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

Tétralysal ne doit pas être administré pendant la grossesse.

~~Par conséquent, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de tétracyclines est déconseillée.~~

Allaitement

~~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.~~

Les tétracyclines sont facilement excrétées dans le lait maternel. Par conséquent, Tétralysal ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours d'essais cliniques et depuis la mise sur le marché de TETRALYSAL sont classés par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut

RCP lors du précédent passage en Commission

Affections gastro intestinales	Fréquent (≥1/100, <1/10) Indéterminée	Nausée Douleur abdominale Diarrhée Glossite Entérocologie
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) Indéterminée	Céphalées* Hypertension intracrânienne* Sensation de malaise
Affections de la peau et du tissu sous cutanée	Indéterminée	Eruption érythémateuse 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, thrombocytopenie, 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.

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	Fréquence : Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée : Neutropénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	Indéterminée : hypersensibilité, immuno-allergique, réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées* Indéterminée : hypertension intracrânienne*
Affections oculaires	Indéterminée : troubles de la vision*
Affections gastro-intestinales	Fréquent : nausée, douleur abdominale, diarrhée Indéterminée : glossite, entérocologie, vomissement, épigastralgie
Affections hépatobiliaires	Indéterminée : cas isolés d'ictères et/ou d'atteintes hépatiques parfois sévères
Affections de la peau et du tissu sous cutanée	Indéterminée : éruption érythémateuse, réaction de photosensibilité, prurit, syndrome de Stevens Johnson
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Indéterminée : sensation de malaise, fièvre
Investigations	Indéterminée : transaminases augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine augmentée.

*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, éosinophilie et autres troubles hématologiques.

Hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique, qui peut être intensifiée par l'association avec des diurétiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du

RCP lors du précédent passage en Commission

4.9. Surdosage

Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

(Antibactériens à usage systémique Tétracyclines)

Code ATC : J01AA04.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Bacillus</i>	
Entérocoques	40 - 80 %
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Staphylococcus méti-R *</i>	70 - 80 %
<i>Streptococcus A</i>	20 %
<i>Streptococcus B</i>	80 - 90 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20 - 40 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité.

Le surdosage aigu est rare avec les antibiotiques et il n'y a pas de traitement spécifique. Dans ce cas, la vidange gastrique doit être envisagée. Des mesures symptomatiques doivent être mises en place au besoin et une forte consommation de liquide doit être maintenue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : (Antibactériens à usage systémique Tétracyclines), code ATC : J01AA04.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Bacillus</i>	
Entérocoques	40 - 80 %
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Staphylococcus méti-R *</i>	70 - 80 %
<i>Streptococcus A</i>	20 %
<i>Streptococcus B</i>	80 - 90 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20 - 40 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	

RCP lors du précédent passage en Commission

<i>Brucella</i>	
<i>Escherichia coli</i>	20 - 40 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 %
<i>Klebsiella</i>	10 - 30 %
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Pasteurella</i>	
<i>Vibrio cholerae</i>	
Anaérobies	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Autres	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Chlamydia</i>	
<i>Coxiella burnetii</i>	
<i>Leptospira</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Rickettsia</i>	
<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

Catégories

ESPÈCES RÉSISTANTES

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas
Serratia

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Absorption rapide, concentration plasmatique efficace dès la 1^{ère} heure.
 La concentration sérique maximale est obtenue entre 3 et 4 heures.
 L'administration concomitante d'aliments et en particulier de lait ne semble pas modifier sensiblement l'absorption du produit.

Distribution

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

<i>Brucella</i>	
<i>Escherichia coli</i>	20 - 40 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 %
<i>Klebsiella</i>	10 - 30 %
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Pasteurella</i>	
<i>Vibrio cholerae</i>	
Anaérobies	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Autres	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Chlamydia</i>	
<i>Coxiella burnetii</i>	
<i>Leptospira</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Rickettsia</i>	
<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

Catégories

ESPÈCES RÉSISTANTES

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas
Serratia

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Absorption rapide, concentration plasmatique efficace dès la 1^{ère} heure.
 La concentration sérique maximale est obtenue entre 3 et 4 heures.
 L'administration concomitante d'aliments et en particulier de lait ne semble pas modifier sensiblement l'absorption du produit.

Distribution

Chez l'adulte, après une prise orale de 300 mg à jeun, on observe :

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)
<p>Chez l'adulte, après une prise orale de 300 mg à jeun, on observe :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un pic sérique de 1,6 à 4 µg/ml, • une concentration résiduelle est très variable (0,29 à 2,19 µg/ml), • une demi-vie sérique d'environ 10 heures. <p>A dose répétée, on atteint une concentration sérique moyenne stable comprise entre 2,3 et 5,8 µg/ml.</p> <p>Bonne diffusion intra et extra-cellulaire. Aux posologies usuelles, on obtient des concentrations efficaces dans la plupart des tissus notamment pulmonaire, osseux, musculaire, hépatique, biliaire, vésiculaire mais surtout (compte-tenu des indications préférentielles de la lymécycline dans les infections uréthro-génitales), dans les tissus salpingiens, la prostate, les urines.</p> <p>Excrétion Environ 65 % de la dose administrée est éliminé au bout de 48 heures, principalement par les urines et accessoirement par la bile.</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. Liste des excipients Stéarate de magnésium, silice hydratée (lévilite), amidon de maïs, lactose. <u>Composition de l'enveloppe de la gélule</u> : érythrosine (E127), jaune de quinoléine (E104), dioxyde de titane (E171), gélatine.</p> <p>6.2. Incompatibilités Sans objet.</p> <p>6.3. Durée de conservation 2 ans.</p> <p>6.4. Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation.</p> <p>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).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • un pic sérique de 1,6 à 4 µg/ml, • une concentration résiduelle est très variable (0,29 à 2,19 µg/ml), • une demi-vie sérique d'environ 10 heures. <p>A dose répétée, on atteint une concentration sérique moyenne stable comprise entre 2,3 et 5,8 µg/ml.</p> <p>Bonne diffusion intra et extra-cellulaire. Aux posologies usuelles, on obtient des concentrations efficaces dans la plupart des tissus notamment pulmonaire, osseux, musculaire, hépatique, biliaire, vésiculaire mais surtout (compte-tenu des indications préférentielles de la lymécycline dans les infections uréthro-génitales), dans les tissus salpingiens, la prostate, les urines.</p> <p>Élimination Environ 65 % de la dose administrée est éliminé au bout de 48 heures, principalement par les urines et accessoirement par la bile.</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet.</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. Liste des excipients Stéarate de magnésium, silice hydratée (lévilite), amidon de maïs, lactose. <u>Composition de l'enveloppe de la gélule</u> : érythrosine (E127), jaune de quinoléine (E104), dioxyde de titane (E171), gélatine.</p> <p>6.2. Incompatibilités Sans objet.</p> <p>6.3. Durée de conservation 2 ans.</p> <p>6.4. Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation.</p> <p>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).</p> <p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</p>

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)
<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.</p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ GALDERMA INTERNATIONAL TOUR EUROPLAZA – LA DEFENSE 4 20 AVENUE ANDRE PROTHIN 92927 LA DEFENSE CEDEX</p> <p>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 thermoformées (aluminium/PVC-PVDC). 360 959-8 ou 34009 360 959 8 4 : 56 gélules sous plaquettes thermoformées (aluminium/PVC-PVDC).</p> <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION [à compléter par le titulaire]</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [à compléter par le titulaire]</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p> <p>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.</p> <hr/> <p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I.</p>	<p>Pas d'exigences particulières.</p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ GALDERMA INTERNATIONAL Tour Europlaza - La Défense 4 20, avenue André Prothin 92927 La Défense Cedex</p> <p>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 thermoformées (aluminium/PVC-PVDC). 360 959-8 ou 34009 360 959 8 4 : 56 gélules sous plaquettes thermoformées (aluminium/PVC-PVDC).</p> <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION [à compléter ultérieurement par le titulaire]</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [à compléter ultérieurement par le titulaire]</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p> <p>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.</p> <hr/> <p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I</p>

RCP lors du précédent passage en Commission**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT****TETRALYSAL 300 mg, gélule****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Tétracycline base 300 mg

Sous forme de lymécycline.

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule rouge et jaune de taille 0.

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**Posologie**

Adultes :

300 mg/jour (soit 1 gélule), pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.

Mode d'administration

Administer de préférence en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 1**RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT****TETRALYSAL 300 mg, gélule****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Tétracycline base 300 mg

Sous forme de lymécycline.

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule rouge et jaune de taille 0.

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**Posologie**

Adultes :

300 mg/jour (soit 1 gélule), pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.

Mode d'administration

Administer de préférence en dehors des repas.

[Tétralysal doit être pris avec une quantité suffisante de liquide afin de réduire le risque d'irritation et d'ulcération oesophagienne \(voir rubrique 4.4\).](#)[Population pédiatrique](#)[La sécurité et l'efficacité de Tétralysal chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.](#)[Pour les enfants âgés de plus de 12 ans, la posologie de l'adulte peut être donnée.](#)[Pour les enfants de moins de 8 ans, voir la rubrique 4.3.](#)**4.3. Contre-indications**[Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :](#)

17/26

RCP lors du précédent passage en Commission

- 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).

Précautions d'emploi

- 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.

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).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Rétinoïdes (tous)

(Voie générale)

Risque d'hypertension intracrânienne.

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

Hypersensibilité à la lymécycline ou aux antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En association avec les rétinoïdes par voie générale [ou en cas d'apport en vitamine A supérieur à 10 000 UI/jour](#) (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).

Précautions d'emploi

[Les formes solides de tétracycline peuvent provoquer une irritation oesophagienne et des ulcérations. Pour éviter l'irritation et l'ulcération oesophagienne, des liquides adéquats \(eau\) doivent être pris avec ce médicament \(voir rubrique 4.2\).](#)

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 [à l'arrêt du traitement \(syndrome de Fanconi\)](#).

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).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Rétinoïdes (tous)

(Voie générale)

Risque d'hypertension intracrânienne.

+ Vitamine A

[En cas d'apport de 10 000 UI/j et plus : risque d'hypertension intracrânienne.](#)

RCP lors du précédent passage en Commission

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR.
Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

+ Didanosine

Diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Fers (sels de)

(Voie orale)

Diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes).
Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium

(Topiques gastro-intestinaux).

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.
Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

Problèmes particuliers du déséquilibre de L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

• + Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR.
Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

• + Didanosine

Diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

• + Fers (sels de)

(Voie orale)

Diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes).
Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

• + Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium, charbon activé, chélates de bismuth, sucralfate

(Topiques gastro-intestinaux).

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.
Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

• + Médicaments augmentant le pH gastrique

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

+ Barbituriques, carbamazépine, phénytoïne

Accélère la dégradation des tétracyclines dans le foie par induction enzymatique diminuant leur demi-vie.

• + Méthoxyflurane (gaz anesthésique)

En association avec les tétracyclines, toxicité rénale fatale.

• + Pénicilline

En association avec les tétracyclines, interfère avec l'action bactéricide de la pénicilline et d'antibiotiques du groupe des bêta-lactames. Il est recommandé de ne pas administrer des tétracyclines en même temps que des antibiotiques du groupe des bêta-lactames.

Problèmes particuliers du déséquilibre de L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part

RCP lors du précédent passage en Commission

facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de L'INR.

Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

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.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Evenements indésirables – fréquence

Les fréquences sont définies ainsi : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$).

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de L'INR.

Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

~~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.~~

Les tétracyclines traversent facilement la barrière placentaire.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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.~~

Tétralysal ne doit pas être administré pendant la grossesse.

Allaitement

~~Les tétracyclines sont facilement 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. Par conséquent, Tétralysal ne doit pas être administré pendant l'allaitement.~~

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

~~Evenements indésirables – fréquence~~

~~Les fréquences sont définies ainsi : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$).~~

Les effets indésirables rapportés au cours d'essais cliniques et depuis la mise sur le marché de TETRALYSAL sont classés par Système Organe Classe et par

RCP lors du précédent passage en Commission

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	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
Investigations	Indéterminée	Augmentation des transaminases Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline et de bilirubine
Affections du système nerveux	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Céphalées*
	Indéterminée	Hypertension intracrânienne*
Affections de la peau et du tissu sous cutané	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.

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($> 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($> 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	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
Investigations	Indéterminée	Augmentation des transaminases Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline et de bilirubine
Affections du système nerveux	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Céphalées*
	Indéterminée	Hypertension intracrânienne*
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Indéterminée	Eruption érythémateuse Réaction de photosensibilité Prurit Syndrome de Stevens Johnson

RCP lors du précédent passage en Commission

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, 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 en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

<u>Système Organe Classe</u>	<u>Fréquence : Effet indésirable</u>
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	Indéterminée : <u>Neutropénie, thrombopénie</u>
<u>Affections du système immunitaire</u>	Indéterminée : <u>hypersensibilité immuno-allergique, réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire</u>
<u>Affections du système nerveux</u>	Fréquent : <u>céphalées*</u> Indéterminée : <u>hypertension intracrânienne*</u>
<u>Affections oculaires</u>	Indéterminée : <u>troubles de la vision*</u>
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Fréquent : <u>nausée, douleur abdominale, diarrhée</u> Indéterminée : <u>glossite, entérocolite, vomissement, épigastralgie</u>
<u>Affections hépatobiliaires</u>	Indéterminée : <u>cas isolés d'ictères et/ou d'atteintes hépatiques parfois sévères</u>
<u>Affections de la peau et du tissu sous cutanée</u>	Indéterminée : <u>éruption érythémateuse, réaction de photosensibilité, prurit, syndrome de Stevens Johnson</u>
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Indéterminée : <u>sensation de malaise, fièvre</u>
<u>Investigations</u>	Indéterminée : <u>transaminases augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine augmentée.</u>

*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, éosinophilie et autres troubles hématologiques.

Hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique, qui peut être intensifiée par l'association avec des diurétiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

RCP lors du précédent passage en Commission

4.9. Surdosage

Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC = **J01AA04**.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Bacillus</i>	
Entérocoques	40 - 80 %
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Staphylococcus méti-R *</i>	70 - 80 %
<i>Streptococcus A</i>	20 %
<i>Streptococcus B</i>	80 - 90 %

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité.

Le surdosage aigu est rare avec les antibiotiques et il n'y a pas de traitement spécifique. Dans ce cas, la vidange gastrique doit être envisagée. Des mesures symptomatiques doivent être mises en place au besoin et une forte consommation de liquide doit être maintenue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : (Antibactériens à usage systémique Tétracyclines), code ATC : J01AA04.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Bacillus</i>	
Entérocoques	40 - 80 %
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Staphylococcus méti-R *</i>	70 - 80 %
<i>Streptococcus A</i>	20 %
<i>Streptococcus B</i>	80 - 90 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20 - 40 %
Aérobies à Gram négatif	

RCP lors du précédent passage en Commission		RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Aérobies à Gram négatif <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Brucella</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella</i> <i>Vibrio cholerae</i> Anaérobies <i>Propionibacterium acnes</i> Autres <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Leptospira</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Rickettsia</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	20 - 40 % 20 - 40 % 10 % 10 - 30 %	<i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Brucella</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella</i> <i>Vibrio cholerae</i> Anaérobies <i>Propionibacterium acnes</i> Autres <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Leptospira</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Rickettsia</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	20 - 40 % 10 % 10 - 30 %
Catégories ESPÈCES RÉSISTANTES Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>		Catégories ESPÈCES RÉSISTANTES Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>	
<p>* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.</p> <p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Absorption : Absorption rapide, concentration plasmatique efficace dès la 1^{ère} heure. La concentration sérique maximale est obtenue entre 3 et 4 heures. L'administration concomitante d'aliments et en particulier de lait ne semble pas modifier sensiblement l'absorption du produit.</p>		<p>* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.</p> <p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Absorption Absorption rapide, concentration plasmatique efficace dès la 1^{ère} heure. La concentration sérique maximale est obtenue entre 3 et 4 heures. L'administration concomitante d'aliments et en particulier de lait ne semble pas modifier sensiblement l'absorption du produit.</p> <p>Distribution</p>	

RCP lors du précédent passage en Commission

Distribution :

Chez l'adulte, après une prise orale de 300 mg à jeun, on observe :

- un pic sérique de 1,6 à 4 µg/ml,
- une concentration résiduelle est très variable (0,29 à 2,19 µg/ml),
- une demi-vie sérique d'environ 10 heures.

A dose répétée, on atteint une concentration sérique moyenne stable comprise entre 2,3 et 5,8 µg/ml.

Bonne diffusion intra et extra-cellulaire. Aux posologies usuelles, on obtient des concentrations efficaces dans la plupart des tissus notamment pulmonaire, osseux, musculaire, hépatique, biliaire, vésiculaire mais surtout (compte-tenu des indications préférentielles de la lymécycline dans les infections uréthro-génitales), dans les tissus salpingiens, la prostate, les urines.

Excrétion :

Environ 65 % de la dose administrée est éliminé au bout de 48 heures, principalement par les urines et accessoirement par la bile.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

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).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16 ou 28 gélules sous films thermosoudés (Aluminium/PE).

RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)

Chez l'adulte, après une prise orale de 300 mg à jeun, on observe :

un pic sérique de 1,6 à 4 µg/ml,
une concentration résiduelle est très variable (0,29 à 2,19 µg/ml),
une demi-vie sérique d'environ 10 heures.

A dose répétée, on atteint une concentration sérique moyenne stable comprise entre 2,3 et 5,8 µg/ml.

Bonne diffusion intra et extra-cellulaire. Aux posologies usuelles, on obtient des concentrations efficaces dans la plupart des tissus notamment pulmonaire, osseux, musculaire, hépatique, biliaire, vésiculaire mais surtout (compte-tenu des indications préférentielles de la lymécycline dans les infections uréthro-génitales), dans les tissus salpingiens, la prostate, les urines.

Élimination

Environ 65 % de la dose administrée est éliminé au bout de 48 heures, principalement par les urines et accessoirement par la bile.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

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).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16 ou 28 gélules sous films thermosoudés (Aluminium/PE).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

RCP lors du précédent passage en Commission	RCP en vigueur (dernière mise à jour du 8 mars 2018)
<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.</p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ GALDERMA INTERNATIONAL TOUR EUROPLAZA – LA DEFENSE 4 20 AVENUE ANDRE PROTHIN 92927 LA DEFENSE CEDEX</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 367 597-4 : 16 gélules sous films thermosoudés (Aluminium/PE). 367 598-0 : 28 gélules sous films thermosoudés (Aluminium/PE).</p> <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION [à compléter par le titulaire]</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [à compléter par le titulaire]</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p> <p>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.</p>	<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ GALDERMA INTERNATIONAL Tour Europlaza - La Défense 4 20, avenue André Prothin 92927 La Défense Cedex</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 367 597-4 : 16 gélules sous films thermosoudés (Aluminium/PE). 367 598-0 : 28 gélules sous films thermosoudés (Aluminium/PE).</p> <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION [à compléter ultérieurement par le titulaire]</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [à compléter ultérieurement par le titulaire]</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p> <p>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.</p>
<p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I.</p>	<p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I</p>