

TETRALYSAL[®]
limeciclina

CÁPSULAS

150 mg e 300 mg

TETRALYSAL 150 & 300 **limeciclina Cápsulas**

APRESENTAÇÕES:

TETRALYSAL 150 cápsulas: embalagens com 16 unidades.

TETRALYSAL 300 cápsulas: embalagens com 8, 16 e 28 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO TETRALYSAL 150

limeciclina (expressa como tetraciclina base) 150mg *

Excipiente (lactose, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio).....qsp..... 1 cápsula

* 150mg de tetraciclina equivalem a 203,4mg de limeciclina.

Composição da cápsula nº 1 (utilizada para TETRALYSAL 150): gelatina, dióxido de titânio E171, eritrosina E127, amarelo quinolina E104.

TETRALYSAL 300

limeciclina (expressa como tetraciclina base)..... 300mg**

Excipiente (dióxido de silício, estearato de magnésio)qsp..... 1 cápsula

** 300mg de tetraciclina equivalem a 406,8 mg de limeciclina.

Composição da cápsula nº zero (utilizada para TETRALYSAL 300): gelatina, dióxido de titânio E171, dióxido de enxofre, eritrosina E127, amarelo quinolina E104 e indigotina E132.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis às tetraciclinas. Em dermatologia, o produto é especialmente indicado para o tratamento da acne vulgar (manifestações cutâneas relacionadas ao *Propionibacterium acnes*) e da rosácea, associado ou não ao tratamento tópico específico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A limeciclina em dose única diária de 300 mg/dia apresenta eficácia equivalente à dosagem de 150 mg em duas tomadas diárias, com redução na contagem de lesões inflamatórias de 62% e 56,4% respectivamente, e perfil similar de tolerabilidade.⁽¹⁾

A eficácia e a rapidez de resposta ao tratamento podem ser significativamente melhoradas com o uso concomitante de retinoides tópicos, que agem sobre os microcomedões, comedões e inflamação.

Um estudo de 12 semanas com 242 pacientes de acne comparou a eficácia e tolerabilidade do uso combinado de limeciclina 300 mg/dia e adapaleno tópico 0,1% (n=118) com limeciclina 300 mg/dia e veículo gel (n=124). O decréscimo na contagem de lesões totais,

inflamatórias e não inflamatórias foi significativamente maior no grupo que utilizou o tratamento combinado. No total, 75,5% dos pacientes no grupo limeciclina + adapaleno mostrou melhora marcante, quase curado ou curado na semana 12, comparado com 51,8% no grupo que utilizou limeciclina e veículo. ⁽²⁾

O adapaleno tópico pode também ser usado como terapia de manutenção, após o ciclo de tratamento de 3 meses com limeciclina 300 mg/dia. ⁽³⁾

- (1) Dubertret, L. et al – The use of lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a comparison of the efficacy and safety of two dosing regimens. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 13 (1):44-48.
- (2) Cunliffe, W. J. et al – Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1% versus lymecycline plus gel vehicle. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: S218-26.
- (3) Alirezai, M. et al. - Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur. J. Dermatol.* 2007; 17 (1): 45-31.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Embora o exato mecanismo pelo qual as tetraciclina reduzem as lesões da acne vulgar não esteja ainda plenamente explicado, o efeito parece resultar em parte da atividade antibacteriana e anti-inflamatória da droga. Após administração oral, a droga inibe o crescimento de microrganismos susceptíveis, principalmente *Propionibacterium acnes*, na superfície da pele e reduz a concentração de ácidos graxos livres no sebum. Esta redução pode ser um resultado indireto da inibição dos microrganismos produtores de lipase, os quais convertem triglicérides em ácidos graxos livres, ou pode ser um resultado direto da interferência com a produção de lipase. Os ácidos graxos livres são comedogênicos e favorecem a inflamação. Acredita-se serem a possível causa das lesões inflamatórias como pápulas, pústulas, nódulos e cistos da acne. Entretanto, outros mecanismos também parecem estar envolvidos, porque a melhora clínica da acne vulgar com a terapia oral por tetraciclina não corresponde necessariamente a uma redução na flora bacteriana da pele ou a um decréscimo do conteúdo de ácidos graxos livres no sebum.

As tetraciclina possuem ação bacteriostática nas concentrações disponíveis no plasma e tecidos e são eficazes contra micro-organismos intracelulares e extracelulares. O mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese de proteína nos ribossomas. As tetraciclina bloqueiam o acesso de tRNA-aminoacil da bactéria para o complexo mRNA-ribossoma através da ligação da subunidade 30S do ribossoma, evitando a adição de aminoácidos à cadeia peptídica em formação durante a síntese proteica. Quando administradas em concentrações terapêuticas, o efeito tóxico limita-se às células bacterianas.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção: a absorção é rápida e níveis plasmáticos eficazes são conseguidos em 1 hora após a tomada. O pico plasmático é atingido entre 3 a 4 horas após administração oral. A administração concomitante com alimentos, leite em particular, não modifica significativamente a absorção da limeciclina.

Distribuição: a administração oral de 300 mg no adulto proporciona pico plasmático de 1,6 a 4

µg/ml, concentração residual altamente variável (0,29 a 2,19 µg/ml) e meia-vida plasmática de aproximadamente 10 horas. A administração repetida resulta em concentração plasmática média estável entre 2,3 e 5,8 µg/ml.

A ampla difusão intra e extracelular, sob condições normais de dosagem, resulta em concentrações eficazes na maioria dos tecidos e fluidos corporais, principalmente pulmões, ossos, músculos, fígado, bexiga, próstata, bile e urina.

Excreção/Eliminação: o produto é excretado principalmente pela urina e secundariamente pela bile. Cerca de 65% da dose administrada é eliminada em 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes hipersensíveis à limeciclina, às tetraciclinas ou qualquer um dos excipientes do medicamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 8 anos de idade, devido ao risco de manchas permanentes nos dentes e hipoplasia do esmalte.

Gravidez e lactação: as tetraciclinas cruzam rapidamente a barreira placentária e são secretadas no leite. O produto não deve ser administrado durante a gravidez e o período de lactação, devido aos efeitos sobre a dentição da criança (descoloração e hiperplasia do esmalte do dente). **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

Não usar conjuntamente com retinoides orais.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As tetraciclinas na forma farmacêutica sólida podem causar irritação esofágica e ulceração. A fim de evitar os eventos anteriormente citados, a administração do medicamento deve ser realizada ingerindo-se quantidade adequada de líquido.

Utilizar com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou renal. A superdose pode resultar em hepatotoxicidade.

Devido aos riscos de fotossensibilidade, recomenda-se evitar exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta durante o tratamento, o qual deve ser descontinuado se ocorrerem manifestações eritematosas cutâneas.

Não se deve utilizar o medicamento depois de expirado o prazo de validade, uma vez que pode ocorrer acidose tubular renal (síndrome Pseudo-Franconi), que é rapidamente revertida quando o tratamento é descontinuado.

Interferência com testes de laboratório: a limeciclina pode provocar resultados falso-positivos de glicose na urina. Também pode interferir com determinações fluorimétricas de catecolaminas na urina, resultando em falsas elevações (método de Hingerty). Formulações tamponadas de didanosina podem diminuir a absorção das ciclinas, devido ao aumento do pH gástrico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante com retinoides orais e vitamina A (acima de 10.000 UI/dia) pode levar a hipertensão intracraniana.

A eficácia do tratamento pode ser reduzida se a limeciclina for administrada concomitantemente a medicamentos contendo ferro; antiácidos como hidróxidos, óxidos ou sais de alumínio, magnésio ou cálcio; carvão ativado, colestiramina, quelatos de bismuto e sucralfato. Medicamentos que aumentam o pH gástrico podem reduzir a absorção das tetraciclina. Indutores enzimáticos como os barbitúricos, carbamazepina e fenitoína, podem acelerar a biotransformação das tetraciclina devido indução das enzimas hepáticas, ocasionando redução no tempo de meia-vida. Recomenda-se um intervalo mínimo de 2 horas entre a tomada destes medicamentos e a limeciclina.

Pode ocorrer aumento do efeito de anticoagulantes orais do tipo cumarina, com maior risco de hemorragia.

Os medicamentos bacteriostáticos, incluindo a limeciclina, podem interferir na ação bactericida dos antibióticos beta-lactâmicos e da penicilina. É aconselhável que estes medicamentos não sejam utilizados em combinação.

O uso concomitante de tetraciclina e metoxiflurano tem causado toxicidade renal fatal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido do calor e umidade. TETRALYSAL 150 é válido por 24 meses a partir da data de fabricação. TETRALYSAL 300 é válido por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

TETRALYSAL 150 é uma cápsula gelatinosa dura tamanho 1, de cores laranja e amarela. TETRALYSAL 300 é uma cápsula gelatinosa dura tamanho zero, de cores vermelha e amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O produto deve ser tomado com quantidade adequada de líquidos para reduzir o risco de irritação esofágica e ulceração. A ingestão com alimentos, leite em particular, não modifica significativamente a absorção da limeciclina.

Tratamento da acne e da rosácea: 300mg/dia ou 150mg pela manhã e 150mg à noite, durante 12 semanas.

A critério médico, pode-se iniciar o tratamento com 300mg/dia durante 10 a 15 dias e então reduzir a dose para 150mg por dia, ou 300mg em dias alternados.

Outras infecções: a posologia habitual é de 600mg/dia.

Em todos os casos, seguir rigorosamente a prescrição do médico.

Pacientes idosos: uso sob acompanhamento médico, não sendo necessário alterar a posologia.

Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sistema Corporal (MedDra)	Frequencia	Reação adversa
Afecções do Sangue e Sistema Linfático	Desconhecida	Neutropenia Trombocitopenia
Afecções Oculares	Desconhecida	Perturbação visual
Afecções Gastrointestinais	Comum ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$)	Nauseas Dor abdominal Diarreia
	Desconhecida	Glossite, enterocolite Vômito Epigastria (dor gastrointestinal superior)
Afecções Gerais e no Local de Administração	Desconhecida	Pirexia
Afecções Hepatobiliares	Desconhecida	Icterícia Hepatite
Afecções do Sistema Imune	Desconhecida	Hipersensibilidade Urticária Edema angioneurótico Reação anafilática
Laboratoriais	Desconhecida	Transaminases aumentadas Fosfatase alcalina no sangue aumentada Bilirrubinemia aumentada
Afecções do Sistema Nervoso	Comum ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$)	Cefaleia
	Desconhecida	Tonturas Hipertensão intracraniana
Afecções da Pele e Tecido Subcutâneo	Desconhecida	Erupção eritematosa Reações de fotossensibilidade Prurido Síndrome de Stevens-Johnson

Alguns eventos adversos relatados com a terapia por tetraciclina em geral: alteração na coloração dos dentes permanentes e/ou hipoplasia do esmalte se o produto for administrado a crianças menores de 8 anos de idade; anemia hemolítica, eosinofilia e outros distúrbios hematológicos; hiperazotemia extrarrenal, ligada a um efeito antianabólico que pode ser intensificado pela associação com diuréticos.

O tratamento deve ser cessado se houver qualquer evidência de pressão intracraniana elevada. Esta pode apresentar-se com sintomas de cefaléia e alteração visual.

Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE:

A superdose aguda é rara com antibióticos e não existe um tratamento específico. Caso ocorra, o médico deve avaliar a necessidade de esvaziamento gástrico, podendo ser instituídas medidas usuais de suporte e alto aporte de líquidos.

DIZERES LEGAIS

MS-1.2916.0022

Farm. Resp. : Dra. Carla Sapiensa Justino - CRF: 31.358

Atendimento ao Consumidor ☎ 0800-0155552
sac@galderma.com

Fabricado por:

LABORATOIRES SOPHARTEX

21, Rue du Pressoir

28500 Vernouillet - França

Importado por:

GALDERMA BRASIL LTDA.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 9 - Condomínio Tech Town - 13186-904

Hortolândia – SP

CNPJ 00.317.372/0004-99

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/06/2017.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0512535149	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	N.A.	VPS	TETRALYSAL® 150 cápsulas: embalagens com 16 unidades. TETRALYSAL® 300 cápsulas: embalagens com 8, 16 e 28 unidades.
25/09/2014	0802888145	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Dados da Composição: Atualização da correspondência de limeciclina à tetraciclina, segundo a Farmacopeia Europeia.	VPS	TETRALYSAL® 150 cápsulas: embalagens com 16 unidades. TETRALYSAL® 300 cápsulas: embalagens com 8, 16 e 28 unidades.
09/09/2015	0801313156	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	9. Reações adversas	VPS	TETRALYSAL® 150 cápsulas: embalagens com 16 unidades. TETRALYSAL® 300 cápsulas: embalagens com 8, 16 e 28 unidades.
19/01/2017	0100444171	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4. Contraindicação 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VPS	TETRALYSAL® 150 cápsulas: embalagens com 16 unidades. TETRALYSAL® 300 cápsulas: embalagens com 8, 16 e 28 unidades.

26/06/2017	N.A.	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	VPS	TETRALYSAL® 150 cápsulas: embalagens com 16 unidades. TETRALYSAL® 300 cápsulas: embalagens com 8, 16 e 28 unidades.
------------	------	---	------	------	------	------	------	-----	---