

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALA A MEDICAMENTULUI

Tetraciclina Arena 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVA ȘI CANTITATIVA

Fiecare capsulă conține clorhidrat de tetraciclina 250 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: galben amurg FCF (E 110), p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de n-propil (E216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsulă

Capsule gelatinoase tari nr. 2, cu corp și cap de culoare brun opac, conținând o pulbere de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tetraciclina Arena este un antibiotic cu spectru larg, cu acțiune bacteriostatică, indicat pentru tratamentul următoarelor infecții cu microorganisme sensibile cu diverse localizări:

- infecții determinate de *Mycoplasma pneumoniae*;
- infecții determinate de *Chlamydia* (psitacoză, ornitoză, trahom, salpingită, uretrite nespecifice și limfogranulomatoză veneriană);
- bruceloză;
- holeră;
- borelioză, boala Lyme;
- rickettsioze (tifos exantematic, febra Q);
- infecții cutanate cum este acneea;
- gonoree, sifilis, ameobiază intestinală, actinomicoză, tularemie (medicație de linia doua);
- infecții ale tractului urinar, prostatite;
- infecții bronhopulmonare;
- infecții în sfera ORL, conjunctivite;
- osteomielite;
- conform antibiogramei mai poate fi administrată în profilaxia endocarditei bacteriene;
- adjuvant în tripla terapie a ulcerului gastric sau duodenal provocate de *Helicobacter pylori*, în asociere cu metronidazol și subcitră de bismut;
- alte indicații: antrax, dizenterie, angina Vincent, infecții cu *Listeria* și *Legionella*, boala Whipple.

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Doza recomandată este de 1-2 g pe zi (4-8 capsule Tetracilină Arena 250 mg), administrată fracționat la intervale de 6-8 ore.

Copii cu vârsta peste 12 ani și adolescenți:

Doza recomandată este de 25-50 mg tetracilină/kg și zi, administrată fracționat la intervale de 6-8 ore.

Pacienții cu insuficiență renală

În caz de insuficiență renală, doza recomandată trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei, fie prin scăderea dozei individuale recomandate, fie prin creșterea intervalului dintre doze:

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Intervalul dintre administrări (ore)
50-80	8-12
10-50	12-24
<10	24

Tratamentul brucelozei: 500 mg Tetracilină Arena de 4 ori pe zi, timp de 3 săptămâni, în asociere cu streptomicina.

Tratamentul gonoreei necomplicate: în cazul în care penicilinele sunt contraindicate, se poate administra tetracilină: inițial 1,5 g tetracilină, apoi 0,5 g tetracilină de 4 ori pe zi, crescând până la 9 g.

Infecții determinate de Chlamidia trachomatis: 500 mg, de 4 ori pe zi, pentru cel puțin 7 zile.

Acnee severă: doza inițială recomandată este de 2 g pe zi în doze divizate. În general, doza se va ajusta la 125 – 500 mg tetracilină pe zi. Cazurile de acnee severă necesită tratament pe termen lung.

Copii și adolescenți

Administrarea tetracilinei este contraindicată la copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Capsulele trebuie administrate cu o cantitate suficientă de apă, în stare de repaus alimentar, cu o oră înainte sau cu 2 ore după masă.

Alimentele, produsele din lapte, precum și antiacide (care conțin magneziu), aluminiu, preparatele cu fier și calciu scad gradul absorbției tetracilinei, de aceea trebuie administrate la intervale de 2 – 3 ore de la administrarea tetracilinei (vezi și pct. 4.5).

Capsulele nu trebuie administrate în clinostatism (vezi și pct. 4.4).

Durata tratamentului

Tratamentul trebuie continuat cel puțin 24-48 de ore după dispariția simptomatologiei. Pentru majoritatea infecțiilor, durata tratamentului este de 7-14 zile.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidrat tetracilină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Sarcină și alăptare.

Insuficiență renală.

LES.

Copii cu vârsta sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tetraciclina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică; hepatotoxicitatea este favorizată de prezența insuficienței renale, malnutriției, sarcinei și a altor afecțiuni hepatice. La copii, tetraciclina se acumulează în țesutul osteoformator (în timpul osteogenezei și odontogenezei) sub forma unor complexe stabile cu ionii de calciu, determinând discromie dentară (colorarea dinților în galben sau brun) și hipoplazia definitivă a smalțului dentar. Aceste reacții adverse apar mai frecvent în cazul tratamentului de lungă durată, dar au fost observate și în cazul unor tratamente de scurtă durată, dar repetate.

La pacienții cărora li s-a administrat tetraciclina au fost observate reacții de fotosensibilizare, de aceea, în timpul tratamentului, trebuie evitată expunerea directă la radiații ultraviolete (lumină solară puternică sau raze UV artificiale). Dacă apar reacții de fotosensibilizare tratamentul trebuie întrerupt.

Acțiunea antianabolică a tetraciclinei poate determina creșterea ureei. La pacienții cu insuficiență renală severă, concentrațiile plasmatiche mari ale tetraciclinei pot determina azotemie, hiperkaliemie și acidoză.

Similar altor antibiotice cu spectru larg, administrarea tetraciclinei poate determina apariția suprainfecțiilor cu microorganisme rezistente. În acest caz, tratamentul cu tetraciclina trebuie întrerupt și instituită terapia adecvată. Suprainfecția cu stafilococi la nivel intestinal poate fi letală.

În cazul bolilor cu transmitere sexuală, dacă se suspectează sifilisul, înaintea inițierii tratamentului, trebuie utilizate tehnicile adecvate de diagnostic, incluzând examinarea în câmp întunecat, iar testele serologice trebuie repetate lunar, timp de cel puțin 4 luni.

Deoarece tetraciclina scade activitatea protrombinei plasmatiche, la pacienții cărora li se administrează anticoagulante se recomandă ajustarea dozei.

Tetraciclina poate determina reacții fals pozitive în cazul metodele neenzimatice de determinare a glucozei în urină. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul pacienților cu diabet zaharat.

Tetraciclina scade eficacitatea contraceptivelor orale. (vezi și pct. 4.5).

În cazul tratamentului de lungă durată se recomandă evaluarea periodică a funcției hematologice, renale și hepatice.

Dacă tetraciclina este administrată în clinostatism sau cu o cantitate prea mică de apă, pot să apară disfagie, esofagite, ulcerații esofagiene.

Se recomandă precauție la pacienții cu miastenie gravis care pot prezenta risc de bloc neuromuscular.

Tetraciclina Arena 250 mg conține galben amurg FCF (E 110), p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de n-propil (E 216). Aceștia pot provoca reacții alergice (chiar întârziate) și în mod excepțional, bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Absorbția tetraciclinei din tractul gastro-intestinal este inhibată de ionii bi- sau trivalenți, cum sunt cei de aluminiu, zinc, cadmiu (aflați, de exemplu, în lapte, produse din lapte și sucrici de fructe care conțin calciu), de magneziu (aflat, de exemplu, în antiacide) sau de preparatele cu fier, cărbunele activat, colestiramină, chelații de bismut și sucralfat, produse cu care formează chelați neabsorbabili. Prin urmare, aceste medicamente sau produse alimentare trebuie administrate la intervale de 2 – 3 ore de la administrarea dozei de tetraciclina.

În schimb, administrarea de acid citric, metafosfat de sodiu, sorbitol, manitol, glucozamină, prin competiție cu tetraciclina pentru ionii bivalenți, cresc proporția de tetraciclina absorbită.

Nu se recomandă administrarea sistemică a retinoizilor în timpul tratamentului cu Tetraciclină Arena (crește riscul hipertensiunii arteriale intracraniene).

Medicamentele bacteriostatice, incluzând tetraciclina, pot influența acțiunea bactericidă a penicilinei și antibioticelor beta-lactamice. Prin urmare, se recomandă evitarea asocierii tetraciclinei și antibioticelor beta-lactamice.

În cazuri rare, tetraciclina poate crește concentrațiile plasmatice ale digoxinei.

În timpul administrării de tetraciclină, anestezia cu metoxifluran poate duce la apariția nefrotoxicității, care poate fi letală.

Administrarea tetraciclinei în asociere cu didanosină sau quinapril poate reduce absorbția tetraciclinei.

Tetraciclina potențează efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor antidiabetice cu administrare orală și al insulinei. De asemenea, poate modifica rezultatele dozării glucozei și catecolaminelor în urină (vezi și pct. 4.4.).

Dacă tetraciclina este administrată în asociere cu aceste medicamente, este necesară monitorizarea glicemiei și, dacă este necesar, vor fi reduse dozele de sulfoniluree.

Fenitoinul, carbamazepinele și barbituricele cresc metabolismul tetraciclinei.

Tetraciclina scade activitatea protrombinei plasmatice, potențează efectele anticoagulantelor cumarinice. Dacă este administrată în asociere cu aceste medicamente, este necesară monitorizarea parametrilor coagulării, inclusiv INR, și, dacă este necesar, vor fi reduse dozele de medicamente anticoagulante. Trebuie avută mereu în vedere posibilitatea unui risc crescut de evenimente hemoragice.

Tetraciclina scade concentrațiile plasmatice ale estrogenilor, respectiv micșorează eficacitatea contraceptivelor orale care îi conțin. În consecință, se recomandă utilizarea unor măsuri contraceptive suplimentare (non-hormonale) în timpul tratamentului și încă 7 zile după întreruperea tratamentului.

Au fost raportate creșterea efectelor toxice ale alcaloizilor de ergot și metotrexatului.

S-a raportat că utilizarea tetraciclininelor pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale litiului, digoxinei, halofantrinei și teofilinei (deși aceste interacțiuni nu sunt stabilite).

Tetraciclina poate scădea concentrația plasmatică a atovaquonei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Rezultatele studiilor la animale au demonstrat că tetraciclina traversează placenta, se regăsește în țesuturile fetale și poate avea efecte toxice, influențând dezvoltarea fătului (deseori având legătură cu retardul dezvoltării scheletice). S-au observat și efecte embriotoxice la animalele cărora li s-a administrat tetraciclină în prima perioadă a sarcinii.

Alăptarea

Tetraciclina se excretă în lapte.

Administrarea tetraciclinei este contraindicată la gravide și la femeile care alăptează (determină colorarea în brun a dinților, hipoplazia smalțului dentar; depunerea în oase poate provoca inhibarea creșterii).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tetraciclina Arena nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Frecvente: disbacterioză intestinală, deoarece cantități mari de antibiotic activ ajung în colon, determinând suprainfecții și colonizare cu microorganisme rezistente cum sunt *Pseudomonas spp.* și *Proteus spp.*, suprainfecții cu *Candida*, în special după tratament îndelungat (candidoză orală, vulvovaginită);

Foarte rare: colita pseudomembranoasă determinată de *Clostridium difficile* și enterocolita determinată de stafilococi rezistenți.

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, trombocitopenie, neutropenie și eozinofilie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate, incluzând: eritem cutanat tranzitor, erupții medicamentoase fixe, dermatită exfoliativă, necroliză epidermică toxică, febră medicamentoasă, pericardită, edem angioneurotic, urticarie, astm bronșic;

Foarte rare: anafilaxie;

Cu frecvență necunoscută: declanșarea lupusului eritematos.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: hipertensiune intracraniană benignă, cu: cefalee, tulburări vizuale, edem papilar;

Rare: amețeli.

Tulburări oculare

Rare: modificări permanente de culoare la nivelul corneei la sugarii ale căror mame li s-au administrat tetraciline în timpul sarcinii.

Cu frecvență necunoscută: tulburări de vedere

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: reacții ototoxice.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături și diaree, epigastralgie;

Rare: modificări de culoare ale limbii, glosită, xerostomie, stomatită și disfagie (în special în tratamentul de lungă durată), ulceratii esofagiene (dacă tetraciclina este administrată în clinostatism sau cu o cantitate prea mică de apă);

Cu frecvență necunoscută: discromie dentară sau hipoplazia smalțului în caz de administrare la copii cu vârsta sub 12 ani și în ultimul trimestru de sarcină.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice; s-a raportat apariția unor cazuri de hepatotoxicitate severă și cu potențial letal la pacienții cu insuficiență renală cărora li s-a administrat tetraciclina în doze terapeutice sau la cei tratați cu doze mari de tetraciclina.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: reacții de fotosensibilizare;

Rare: pigmentare anormală la nivel cutanat;

Cu frecvență necunoscută: modificarea culorii la nivelul unghiilor și onicoliză.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvența necunoscută: administrarea tetracilinelelor în doze terapeutice, la sugari și gravide, afectează creșterea oaselor la copii; miopatie; slăbiciune musculară la pacienții cu miastenia gravis.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: disfuncție renală și agravarea disfuncției renale la pacienții cu afectare renală pre-existentă, insuficiență renală acută și nefrită.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: la pacienții cu febră recurentă apar reacții tip Jarisch-Herxheimer.

Investigații diagnostice

Cu frecvența necunoscută: hiperazotemie majoră la asocierea cu diuretice; hipoprotrombinemie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina tulburări digestive (anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, stomatită, rectită și iritație perianală), fenomene hepatotoxice, hipertensiune intracraniană (la copii), reversibile la oprirea administrării. Hemodializa are eficacitate mică. În cazul ingestiei unei cantități mari de antibiotic, se recomandă lavaj gastric și tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, tetraciline, codul ATC: J01AA07.
Tetracilină este un antibiotic bacteriostatic cu spectru larg.

Mecanism de acțiune

Acțiunea bacteriostatică se datorează legării specifice de subunități ribozomale 30 S, cu blocarea consecutivă a legării aminoacil-ARNt de complexul ARNm-ribozom. Ca urmare este oprită creșterea lanțului peptidic, respectiv este împiedicată sinteza proteinelor bacteriene.

Spectru de acțiune

Spectrul de acțiune, larg, cuprinde microorganisme gram-pozitiv și gram-negativ, microorganisme aerobe și anaerobe, spirochete, micoplasme, rickettsii, chlamidii, protozoare.
Microorganisme obișnuit sensibile: *Brucella spp.*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Actinomyces israelii*, *Haemophilus ducrey*, *H. influenzae*, unele tulpini de *Chlamydiae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsiae spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Coxiella burnetii*, *Leptospira spp.*, *Treponema palidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*.

Rezistența bacteriană se instalează lent și este mediată plasmidic. Mecanismul cel mai important de apariție a rezistenței este creșterea activității unei pompe care transportă activ tetracilină în exteriorul celulei bacteriene, cu reducerea astfel a concentrației sale intracelulare. Pompa proteică este codificată la nivelul unei plasmide și se transmite interbacterian prin transducție sau conjugare.

Mare parte din tulpinile de *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia*, *Proteus* indol-pozitiv sunt rezistente ca și majoritatea tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Clorhidratul de tetraciclină administrat pe cale orală se absoarbe în procent de aproximativ 77% în condiții de repaus alimentar, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă în 3-4 ore de la administrarea unei doze de 500 mg tetraciclină, fiind de 3-4 ug/ml.

Absorbția gastro-intestinală este diminuată de administrarea concomitentă a produselor lactate, a preparatelor care conțin calciu, magneziu, hidroxid de aluminiu și a sărurilor de fier sau zinc, administrate oral.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este în proporție de aproximativ 32-67%. Se distribuie bine intra- și extracelular, în țesuturile aparatului respirator, genito-urinar, ficat, splină, oase, dinți, piele și seroase cu excepția meningelor. Traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele matern. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 6-8 ore.

Metabolizare și eliminare

Tetraciclina intră în circulația entero-hepatică și se metabolizează hepatic. Se excretă aproximativ 75% sub formă nemetabolizată în special prin urină și în măsură mult mai redusă pe cale biliară.

Insuficiența renală determină acumularea și creșterea tetraciclinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru evidențierea efectelor mutagen și carcinogen al tetraciclinei. S-a demonstrat că antibiotice înrudite (oxitetraciclina, minociclina) au efect teratogen la șobolani.

În urma a două analize realizate *in vitro* efectuate pe celule de mamifere (limfom L 51784y de șoarece și celule pulmonare de hamster chinez) s-a demonstrat efectul mutagen al tetraciclinei în doze de 60, respectiv 10 mcg/ml.

În cazul administrării teraciclinei în dieta masculilor și femelelor de șobolani, în doze zilnice de 25 de ori mai mari decât doza administrată la om, tetraciclina nu a avut niciun efect asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon de porumb
Amidonoglicolat de sodiu tip A
Croscarmeloză
Talc

Capsula

Dioxid de titan (E 171)
Galben amurg FCF (E 110)
Oxid roșu de fer (E172)
p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)
p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Acid acetic glacial
Glicerol

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 capsule
Cutie cu 50 blistere din Al/PVC a câte 10 capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A.
Str. Stefan Mihaileanu nr. 31, sector 2
București,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9081/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației - Iunie 2016.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016