

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TETRACICLINA
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	250 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC ámbar/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
Fabricante, país:	AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD., THANE, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-034-J01
Fecha de Inscripción:	24 de febrero de 2016
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Clorhidrato de Tetraciclina	250,0 mg
Lactosa anhidra	164,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

La Tetraciclina es efectiva contra bacterias Gram Positivas (*Streptococcus*, *Diplococcus*, *Clostridium*), Bacterias Gram Negativas (*Neisseria*, *Brucellas*, *Haemophilus*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Bordetella*, *Klebsiella*, *Vibro*, *Pasteteurella*), *Espiroquetas*, *Entamoeba*, *Antinomyces* y *Rickettsia*. Esto explica su uso para combatir infecciones de la piel (Acné), infecciones urogenitales (Gonococia, Sífilis), infecciones gastrointestinales (Cólera, Bronquitis, Amebiasis), infecciones respiratorias y Tifus. Por sus efectos adversos, actualmente es un antibiótico de segunda elección.

Contraindicaciones:

Contraindicado en embarazo, lactancia, niños menores de 8 años, pacientes alérgicos a las tetraciclinas, pacientes con porfiria y pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Pacientes con diabetes mellitus.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En general las tetraciclinas, con excepción de Doxiciclina y tal vez de Minociclina, están contraindicadas en la insuficiencia renal, particularmente si es severa (si aún se considera necesaria su administración, la dosis debe ser reducida).

Las tetraciclinas no deben ser usadas durante el embarazo porque existirá riesgo de hepatotoxicidad en la madre, así como efectos adversos en el desarrollo del feto. Las tetraciclinas tampoco deben ser usadas durante la lactancia materna, ni en niños menores de 8 años (en algunos países se plantea que no deben usarse en niños menores de 12 años). El uso en el embarazo y la lactancia, o en la infancia, puede dar como resultado crecimiento óseo deteriorado y descoloramiento permanente de los dientes del niño.

Las tetraciclinas deben administrarse con cautela (y en dosis bajas) a pacientes con problemas hepáticos.

Los pacientes que estarán expuestos a la luz del sol directa deben ser advertidos con antelación para que sepan que existe riesgo de fotosensibilidad.

Las tetraciclinas deben administrarse con cautela a pacientes con miastenia gravis, porque existirá riesgo de bloqueo neuromuscular.

Las tetraciclinas orales (notablemente la Doxiciclina) deben administrarse con gran cantidad de líquido para evitar riesgo de ulceración esofágica.

La Tetraciclina puede interferir con algunas pruebas diagnósticas, incluyendo la determinación de catecolaminas urinarias o glucosa.

Como la mayoría de los antibacterianos, el tratamiento con tetraciclina puede causar colitis pseudomembranosa.

Efectos indeseables:

Se ha utilizado la siguiente escala de frecuencia: Muy Frecuentes $\geq 10\%$; Frecuentes ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuentes $\geq 0,1$ y $< 1\%$, Raras $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy Raras $< 0,01\%$.

Muy frecuentes (en altas dosis): Efectos gastrointestinales, tales como náuseas, vómito y diarrea (atribuidos a irritación de las mucosas).

Frecuentes: boca seca, inflamación de la lengua, descoloración de la lengua, estomatitis y disfagia. La ulceración esofágica ha sido reportada en casos de toma de la tableta con poco líquido.

Poco Frecuentes: Candidiasis oral, vulvovaginitis, prurito.

Raras: Enterocolitis debido a superinfección con estafilococos resistentes, colitis pseudomembranosa debido a *Clostridium difficile*. Puede haber disfunción renal debido a una insuficiencia renal pre existente en el paciente. Incremento de enzimas hepáticas, pancreatitis, descoloración de los dientes, presión intracraneal elevada con dolor de cabeza, visión borrosa, reacciones de hipersensibilidad con rash, dermatitis exfoliante, necrólisis epidérmica tóxica, fiebre, pericarditis, angioedema, urticaria, asma, anafilaxis, fotosensibilidad, descoloración en uñas, pigmentación anómala en la piel y en la córnea de los ojos, miopía, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, hipoprotrombinemia y debilidad muscular.

Posología y método de administración:

En el tratamiento de infecciones sistémicas, las tetraciclinas son normalmente administradas por vía oral. Estas deben tomarse con abundante líquido, y mejor hacerlo al irse a acostar, para evitar riesgo de ulceración esofágica. En infecciones agudas severas, las tetraciclinas deben administrarse por vía infusión i.v. lenta o, raramente (por ser dolorosa) por vía i.m.; la terapia vía parenteral debe ser sustituida tan pronto como sea factible por la terapia vía oral.

La dosis de tetraciclina base y de Clorhidrato de Tetraciclina se expresan en términos de Clorhidrato de Tetraciclina. La correspondencia aceptada es la siguiente: 0,92 g de Tetraciclina (anhidra) equivalen a 1 g de Clorhidrato de Tetraciclina.

Uso en el adulto (Tabletas): 250 mg o 500 mg cada 6 horas, preferentemente 1 hora antes o 2 horas después de ingerir alimentos. En infección severa se han administrado, ocasionalmente, hasta 4 g al día (esto pudiera incrementar mucho la aparición de reacciones adversas).

Uso en niños mayores de 8 años (no debe administrarse a los niños por la posible descoloración en los dientes, a menos que sea absolutamente esencial) (Tabletas): de 25 mg/kg a 50 mg/kg al día cada 6 horas. Dosis máxima 2g al día.

Uso en ancianos (no debe administrarse a ancianos con insuficiencia renal) (Tabletas): El médico debe reducir la dosis normal para el adulto. Si existen problemas hepáticos, la dosis no debe exceder de 1 g al día.

Uso en Malaria: La Tetraciclina han sido usada junto con la Quinina para tratar la malaria (*falciparum malaria*). Un régimen oral usual es de 3 a 7 días de administración de Quinina (preferiblemente parenteral) con 7 días de administración de Tetraciclina (aquí siempre vía oral). La dosis normal de Tetraciclina es 250 mg cuatro veces al día.

Uso en ulceraciones en la boca: La tetraciclina ha sido usada para enjuague bucal en estomatitis aftosa recurrente, para reducir el dolor y la duración de la úlcera.

Uso en úlcera péptica: La Tetraciclina han sido usada como parte de una triple terapia para erradicar el *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica. La dosis normal ha sido de 500 mg cuatro veces al día durante 2 semanas.

Uso en problemas reumáticos: Las Tetraciclinas, normalmente la Minociclina, están entre los muchos medicamentos usados para tratar la artritis reumatoide. Las Tetraciclinas pueden producir modestas mejorías en pacientes con artritis reumatoide avanzada, aunque la significación clínica de estas mejorías ha sido cuestionada.

Uso en la acné: Las Tetraciclinas pueden ser usadas por vía tópica o por vía oral en el tratamiento de la acné. Al parecer, actúa suprimiendo el crecimiento de la *Propionibacterium acnes*, aunque también reduciendo la inflamación. En el Reino Unido, las tetraciclinas se usan en uno de estas variantes: Doxiciclina 50 mg al día; Minociclina 100 mg al día; Oxitetraclina de 250 a 500 mg al día; Tetraciclina 1 g al día. Si no hay mejoría en 3 meses de tratamiento, se cambia para otro antibiótico. El tratamiento puede extenderse hasta 2 años.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La absorción de las tetraciclinas se reduce por cationes bivalentes y trivalentes, tales como aluminio, bismuto, calcio, hierro, magnesio y zinc, y por tanto el uso de las tetraciclinas con antiácidos, preparaciones de hierro y algunos alimentos que contengan dichos cationes pudiera resultar en concentraciones séricas subterapéuticas del antibiótico. Bicarbonato de sodio, Colestipol, Colestiramina y Caolín-pectina también reducen la absorción de tetraciclina. Las reducciones debidas al uso de Cimetidina o Sucralfato son posiblemente de poca significación clínica.

Los efectos nefrotóxicos de las tetraciclinas pueden exacerbarse por diuréticos, Metoxiflurano u otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Un medicamento potencialmente hepatotóxico debe ser usado con cautela en el paciente que esté recibiendo tetraciclina.

Un incremento en la incidencia de hipertensión intracraneal benigna ha sido reportada cuando retinoides y tetraciclinas han sido administradas al mismo tiempo.

Las tetraciclinas han producido concentraciones incrementadas de Litio, Digoxina, Halofantrina y Teofilina (aunque estas interacciones no han sido bien estudiadas); en algunos pacientes también se han incrementado los efectos de los anticoagulantes orales. Se tienen reportes ocasionales que dan cuenta que las tetraciclinas han incrementado los efectos tóxicos de alcaloides ergot y Metotrexato. Las tetraciclinas pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Atovaquona (protozoario oral).

Inflamaciones oculares han ocurrido después del uso de preparaciones oculares preservadas con Timerosal, en pacientes que recibían tetraciclinas.

Las tetraciclinas pueden disminuir la efectividad de anticonceptivos orales.

Los medicamentos bacteriostáticos pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas, por tanto se recomienda evitar la administración de medicamentos de la clase de tetraciclinas en conjunto con penicilinas.

Se ha reportado que el uso concomitante de Tetraciclina y Metoxiflurano resulta en una toxicidad renal fatal.

Uso en Embarazo y lactancia:

El uso de este medicamento está contraindicado en el embarazo y la lactancia materna.

Las tetraciclinas cruzan la barrera placentaria, entran en la circulación del feto y pueden provocar decoloración permanente en los dientes, sobre todo si se usan durante el segundo y el tercer trimestres.

Además, se han reportado casos de embarazadas con toxicidad hepática asociada al uso de tetraciclinas, especialmente en pacientes con pielonefritis.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se conocen efectos adversos en la capacidad de concentración o de reacción a las dosis recomendadas.

Sobredosis:

La sobredosis refuerza las reacciones adversas de la Tetraciclina.

En caso de sobredosis, discontinuar el medicamento, administrar tratamiento sintomático e instituir medidas de soporte. La Tetraciclina no se remueve en cantidades significativas por medio de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Propiedades farmacodinámicas:

Las tetraciclinas constituyen un grupo de antibióticos, unos naturales y otros obtenidos por semisíntesis, que abarcan un amplio espectro en su actividad antimicrobiana.

Las tetraciclinas son principalmente bacteriostáticas, poseyendo un amplio espectro de actividad antimicrobiana, incluyendo Chlamydiaceae, micoplasmas, rickettsias, espiroquetas, bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas, aeróbicas y anaeróbicas, y algunos protozoos.

Mecanismo de acción. La tetraciclina actúa sobre las células bacterianas mediante un proceso de transporte activo. Una vez dentro de la célula, se une reversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma, previniendo la unión del ARN e inhibiendo la síntesis de proteínas, y por tanto el crecimiento de la célula. Aunque la tetraciclina también inhibe la síntesis de proteínas en las células de mamíferos, permite una actividad selectiva en contra del organismo infectante.

Espectro de actividad. Los siguientes organismos patógenos son normalmente sensibles a las tetraciclinas: Cocci Gram-positivos, incluyendo varias cepas de *Staphylococcus aureus*; Estreptococos, incluyendo *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* (grupo A) y varios *Viridans streptococci*. Los Enterococci son esencialmente resistentes.

Otras bacterias Gram-positivas sensibles incluyen cepas de *Actinomyces israelii*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, y entre los anaeróbicos algunos *Clostridium spp.*

Nocardia spp. son generalmente mucho menos susceptibles aunque algunos son sensibles a la Minociclina. *Propionibacterium acnes* es susceptible, aunque la acción de las tetraciclinas en la acné es compleja y el beneficio puede verse aun en concentraciones subinhibitorias.

Cocci Gram-negativos, incluyendo *Neisseria meningitidis* (meningococci) y *N. gonorrhoeae* (gonococci), aunque varias cepas son resistentes, y *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*). Puede ser resistente a la tetraciclina la *Acinetobacter spp.*, pero la mayoría de las cepas son susceptibles a la Doxiciclina y la Minociclina.

Otros aeróbicos Gram-negativos sensibles incluyen *Bordetella pertussis*, *Brucella spp.*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Campylobacter spp.*, *Eikenella corrodens*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus influenzae* y algunas cepas de *H. ducreyi*, *Legionella spp.*, *Pasteurella multocida*, *Streptobacillus moniliformis*, así como varios miembros de Vibronaceae, incluyendo *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio cholerae* y *Vibrio parahaemolyticus*. Aunque muchas Enterobacteriaceae, incluyendo *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia spp.* son susceptibles, son comunes cepas resistentes; *Proteus* y *Providencia spp.* no son susceptibles. *Pseudomonas aeruginosa* tampoco es susceptible, aunque varias otras especies formalmente clasificadas como *Pseudomonas* responden, incluyendo *Burkholderia mallei*, *B. pseudomallei* y *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltophilia*).

Entre los anaerobios Gramnegativos, los *Bacteroides Fragilis* a veces pueden ser susceptibles, aunque existen cepas resistentes; *Fusobacterium* también puede ser sensible.

Otros organismos normalmente sensibles a las tetraciclinas son *Helicobacter pylori*, *Chlamydiaceae*, *Rickettsia* y *Coxiella spp.*, muchas espiroquetas incluyendo *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira spp.* y *Treponema pallidum*, micobacterias atípicas, como *Mycobacterium marinum* y micoplasmas, incluyendo *Mycoplasma pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum*. Además, las tetraciclinas son activas contra algunos protozoos, incluyendo *Plasmodium falciparum* y *Entamoeba histolytica*.

Resistencia. Hongos, levaduras y virus son generalmente resistentes. La resistencia a las tetraciclinas parece estar asociada con la capacidad de prevenir la acumulación del antibiótico dentro de la célula. Debido al amplio uso de las tetraciclinas, se ha reportado resistencia incrementada, particularmente con respecto a Enterobacteriaceae, tales como *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Salmonella* y *Shigella spp.*, especialmente en hospitales. Los Staphylococci son normalmente resistentes, aunque la Doxiciclina y la Minociclina son ocasionalmente efectivas contra cepas resistentes a otras tetraciclinas. La resistencia es ahora también común en el Grupo A *Streptococci*, y aún más en el Grupo B *Streptococci*; se tiene cierta resistencia en lo que respecta a Pneumococci. En algunas áreas es común observar una emergencia por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* altamente resistentes a la Tetraciclina. Una resistencia es frecuente también en *Clostridia* y *Bacteroides fragilis*, mientras que el incremento de la resistencia de *Haemophilus ducreyi* ha limitado el valor del uso de tetraciclinas en chancroide.

En estudios de carcinogénesis a largo plazo, teniendo en cuenta la administración de Clorhidrato de Tetraciclina a niveles de 0,500 y 25,000 ppm en ratas y en ratones, no produjo evidencia de actividad carcinogénica. Algunos antibióticos relacionados (Oxitetraciclina y Minociclina) han mostrado evidencia de actividad oncogénica en ratas.

En dos sistemas *in vitro* de ensayo en células de mamíferos (por ejemplo, linfoma en ratón y células de pulmón de hámster Chino), hubo evidencia de mutagenicidad del Clorhidrato de Tetraciclina a concentraciones de 60 y 10 µg/ml, respectivamente. El Clorhidrato de

Tetraciclina no tiene efecto en la fertilidad cuando es administrado en la dieta de ratas hembras o macho a una ingesta diaria de 25 veces la dosis humana.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La mayoría de las tetraciclinas son incompletamente absorbidas a partir del tracto gastrointestinal, estando disponible entre un 60% y un 80% de una dosis. El grado de absorción es disminuido por la presencia de iones metálicos bivalentes y trivalentes, con los cuales las tetraciclinas forman estables e insolubles complejos; el grado puede variar por la presencia de leche o alimento. Sin embargo, los análogos Doxiciclina y Minociclina son casi completamente absorbidos (más del 90%), y estos son afectados pobremente por el alimento. La formulación con fosfato puede mejorar la absorción de la Tetraciclina.

500 mg de Tetraciclina por vía oral cada 6 horas generalmente produce concentraciones plasmáticas estables de 4 a 5 microgramos/mL. Las concentraciones pico ocurren al cabo de 1 a 3 horas de la administración oral. Una administración intravenosa produce concentraciones más elevadas; las concentraciones pueden ser más altas en las mujeres, en comparación con los hombres.

En la circulación, las tetraciclinas se unen a las proteínas plasmáticas en grado variable; se han reportado valores que oscilan en el rango de un 20% a un 40% para Oxitetraciclina; de un 20% a un 65% para Tetraciclina; de un 45% para Clortetraciclina; de un 35% a un 90% para Demeclociclina; de un 75% para Minociclina y de un 80% a un 95% para Metaciclina y Doxiciclina.

Las tetraciclinas se distribuyen ampliamente por los tejidos y fluidos del cuerpo. Concentraciones en CSF son relativamente bajas, pero pueden elevarse si las meninges están inflamadas. Pequeñas cantidades aparecen en la saliva y en los fluidos de ojos y pulmones; las más elevadas concentraciones son alcanzadas con análogos más lípido-solubles, tales como Minociclina y Doxiciclina. Las tetraciclinas aparecen en la leche materna, donde las concentraciones pueden llegar a ser del 60% o más de las que aparecen en el plasma. Las tetraciclinas atraviesan la placenta y aparecen en la circulación fetal en concentraciones de un 25% a un 75% con respecto a la sangre de la madre. Las tetraciclinas son retenidas en sitios de nueva formación ósea y sitios de reciente calcificación, así como en los dientes en desarrollo.

Las tetraciclinas han sido clasificadas en términos de duración de acción en el cuerpo, aunque las divisiones parecen superponerse. Entre los derivados de "acción corta", la Clortetraciclina posee una vida media de unas 6 horas, la Oxitetraciclina de unas 9 horas y la Tetraciclina de unas 8 horas, aunque se han reportado valores de 6 a 12 horas. Entre los derivados de "acción intermedia", la Demeclociclina y la Metaciclina poseen una vida media de 12 a 14 horas, aunque se han reportado valores de 7 a 17 horas; y entre los derivados de "acción larga", la Minociclina y la Oxidoxilina poseen vidas medias de 16 y 18 horas, respectivamente.

Las tetraciclinas son excretadas en la orina y en las heces. El aclaramiento renal es mediante filtración glomerular. Hasta un 60% de una dosis intravenosa de tetraciclina, y hasta un 55% de una dosis oral, se eliminan sin cambios en la orina; concentraciones de tetraciclina en la orina de hasta 300 microgramos/mL pueden ser observadas 2 horas después de una dosis normal, y mantenerse así durante 12 horas. Normalmente, entre un 40% y un 70% de una dosis es excretada en la orina, aunque los derivados Clortetraciclina, Doxiciclina y Minociclina se eliminan menos por esta ruta, siendo más común su excreción por las heces. La excreción urinaria se incrementa si la orina es alcalinizada.

Las tetraciclinas son excretadas en la bilis (en concentraciones entre 5 y 25 veces, con respecto a las que aparecen en el plasma). La eliminación completa es lenta debido a que hay alguna reabsorción entero hepática completa. Cantidades considerable aparecen en las heces después de dosis orales, y un poco menos después de una inyección.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 24 de febrero de 2016.