

Classe de système-organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000)	Très rare (< 1/10 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Éosinophilie		
Affections du système nerveux		Étourdissements, Céphalées, Troubles du goût	Vertiges, Somnolence, Nervosité, Insomnie	Perte de connaissance transitoire, Parésie, Parosthésie,	Parosmie
Affections oculaires			Vision trouble	Diplopie	
Affections cardio-vasculaires			Flush, Palpitations	Arythmie auriculaire, Hypertension, Bradycardie	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Nausées, Vomissements, Douleurs gastro-intestinales, Flatulence	Candidose buccale, Stomatite, Anorexie, Constipation		Colite pseudo-membraneuse
Affections hépato-biliaires		Élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines)	Hépatite	Ictère cholestatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash, Urticaire, Prurit	Eczéma	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Crampes musculaires
Affections des organes de reproductions		Candidose vaginale			

Les troubles visuels (< 1 %) associés à la prise de Ketek, dont vision trouble, troubles d'accommodation et diplopie, sont le plus souvent d'intensité légère à modérée. Ils surviennent habituellement dans les heures qui suivent la première ou la deuxième prise, récidivent après la ré-administration, durent quelques heures et sont complètement réversibles soit en cours de traitement, soit après son arrêt. Aucun signe d'anomalie ophtalmologique n'est associé (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines). Dans les essais cliniques, l'effet sur le QTc a été minime (allongement moyen d'environ 1 msec). Dans les essais comparatifs, des effets similaires à ceux observés avec la clarithromycine ont été retrouvés avec un Δ QTc > 30 msec chez respectivement 7,6 % et 7 % des patients. Aucun patient des 2 groupes n'a présenté un Δ QTc > 60 msec. Aucune torsade de pointe ou arythmie ventriculaire grave ou syncope n'ont été rapportées au cours du développement clinique. Aucun sous-groupe de patients à risque n'a été identifié. Depuis la mise sur le marché, les réactions suivantes ont été rapportées (fréquence inconnue) : – Affections du système immunitaire : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique. – Affections cardiaques : allongement de l'intervalle QT/QTc. – Affections gastro-intestinales : pancréatite. Atteintes hépato-biliaires : hépatite sévère et insuffisance hépatique (voir Mises en garde et précaution d'emploi). – Affections du système nerveux : Des cas d'aggravation de myasthénie d'apparition rapide ont été rapportés (voir Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Surdosage** : En cas de surdosage aigu, un lavage gastrique doit être effectué. Les patients doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique doit leur être administré. Une hydratation adéquate doit être maintenue. Un contrôle des électrolytes sanguins, surtout du potassium, est nécessaire. En raison du potentiel d'allongement de l'intervalle QT avec risque d'arythmie, une surveillance par ECG doit être effectuée. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques** : Groupe pharmacothérapeutique : macrolides, lincosamides et streptogramines, code ATC : J01FA15. La tétracycline est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A. Elle appartient à la famille des kétolides, classe d'antibactériens apparentée aux macrolides. **Mode d'action** : La tétracycline inhibe la synthèse protéique bactérienne en agissant au niveau des ribosomes. Pour les souches sensibles à l'érythromycine A, l'affinité de la tétracycline pour la sous-unité 50S du ribosome bactérien est 10 fois plus forte que celle de l'érythromycine A. Pour les souches résistantes à l'érythromycine de type MLS_B, l'affinité de la tétracycline pour la sous-unité 50S est plus de 20 fois supérieure à celle de l'érythromycine A. La tétracycline agit par blocage de la traduction de l'ARN au niveau de la fraction ribosomale 23S, au niveau des domaines V et II. De plus, la tétracycline est capable de bloquer la formation des sous-unités 50S et 30S. **Concentrations critiques** : Les concentrations critiques séparent les souches bactériennes sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : Sensible ≤ 0,5 mg/l. Résistant > 2 mg/l. **Spectre antibactérien** : 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, particulièrement pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de sensibilité d'une souche bactérienne à la tétracycline. **ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES** : • **Aérobies à Gram positif** : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM)*, Streptocoques des groupes C et G de la classification de Lancefield (β hémolytiques), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae**, Streptocoques du groupe viridans. • **Aérobies à Gram négatif** : *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis**. • **Autres** : *Chlamydia pneumoniae**, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae**. **ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES (résistance acquise > ou = 10%)** : • **Aérobies à Gram positif** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)+, *Streptococcus pyogenes**. • **Aérobies à Gram négatif** : *Haemophilus influenzae*S*, *Haemophilus parainfluenzae*S. **ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES** : • **Aérobies à Gram négatif** : *Acinetobacter*, Enterobactéries, *Pseudomonas*. *Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées. † Espèce naturellement intermédiaire. + Parmi les SARM, le taux de souches résistantes par mécanisme MLS_{Bc} est supérieur à 80 %, la tétracycline n'est pas active sur les souches MLS_{Bc}. **Résistance** : *In vitro*, la tétracycline n'induit pas de résistance de type MLS_B sur les souches de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes* grâce à une propriété liée à sa fonction 3 keto. Le développement d'une résistance à la tétracycline *in vitro*, par mutation spontanée est rare. La majorité des SARM sont résistants à l'érythromycine A par un mécanisme MLS_B constitué. *In vitro*, des études ont montré que la tétracycline pouvait être affectée par les mécanismes de résistances à l'érythromycine de type ermB ou mefA mais à un moindre degré que l'érythromycine. Si une exposition à la tétracycline sélectionne des pneumocoques avec des CMI augmentées, celles-ci restent dans la zone de sensibilité. Pour

Streptococcus pneumoniae, il n'y a pas de résistance croisée ou de co-résistance entre la tétracycline et les autres classes d'antibiotiques, en particulier la tétracycline est active sur *S. pneumoniae* résistant à l'érythromycine A et/ou résistant à la pénicilline. Pour *Streptococcus pyogenes*, une résistance croisée peut exister pour des souches de haut niveau de résistance à l'érythromycine A. **Effet sur la flore orale et fécale** : Dans une étude conduite chez des volontaires sains, comparant la tétracycline administrée à une dose de 800 mg 1 fois par jour, et la clarithromycine, à une dose de 500 mg 2 fois par jour pendant 10 jours, une réduction similaire et réversible des flores orale et fécale a été observée. Cependant, à la différence de la clarithromycine, aucune souche résistante de streptocoques α hémolytique n'a été trouvée dans la salive des patients traités par tétracycline. **Propriétés pharmacocinétiques : Absorption** : Après administration orale, la tétracycline est assez rapidement absorbée. La moyenne des concentrations plasmatiques maximales d'environ 2 mg/l est atteinte en 1 à 3 heures après l'ingestion d'une dose unique journalière de 800 mg. La biodisponibilité absolue est d'environ 57 % après une dose unique de 800 mg. L'absorption reste inchangée lors de la prise simultanée d'aliments ; par conséquent, les comprimés de Ketek peuvent être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas. A l'état d'équilibre, la moyenne des concentrations plasmatiques résiduelles, obtenues après 3 à 4 jours d'une prise journalière de 800 mg de tétracycline, est de 0,04 à 0,07 mg/l. A l'état d'équilibre, l'ASC est approximativement 1,5 fois supérieure à celle obtenue après une dose unique. Chez des patients, à l'état d'équilibre, les moyennes des concentrations plasmatiques au pic et en résiduelle sont de 2,9 ± 1,6 mg/l (0,02 - 7,6 mg/l) et de 0,2 ± 0,2 mg/l (0,01 - 1,29 mg/l), lors d'un traitement à la posologie recommandée de 800 mg une fois par jour. **Distribution** : Le taux de liaison aux protéines plasmatiques observé *in vitro* est approximativement de 60 % à 70 %. La tétracycline est largement distribuée dans l'organisme. Le volume apparent de distribution est de 2,9 ± 1,0 l/kg. La distribution rapide de la tétracycline dans les tissus s'accompagne de concentrations significativement plus élevées dans la plupart des tissus que dans le plasma. Les concentrations tissulaires totales maximales dans le film épithélial alvéolaire, les macrophages alvéolaires, la muqueuse bronchique, les amygdales et les sinus sont respectivement de 14,9 ± 11,4 mg/l, 318,1 ± 231 mg/l, 3,88 ± 1,87 mg/kg, 3,95 ± 0,53 mg/kg et 6,96 ± 1,58 mg/kg. Les concentrations tissulaires totales, 24 h après la prise sont respectivement dans le film épithélial alvéolaire, les macrophages alvéolaires, la muqueuse bronchique, les amygdales et les sinus de 0,84 ± 0,65 mg/l, 162 ± 96 mg/l, 0,78 ± 0,39 mg/kg, 0,72 ± 0,29 mg/kg et 1,58 ± 1,68 mg/kg. La moyenne des concentrations maximales de tétracycline dans les globules blancs est de 83 ± 25 mg/l. **Métabolisme** : La tétracycline est essentiellement métabolisée par le foie. Après administration orale, deux tiers de la dose sont éliminés sous forme de métabolites et le tiers restant sous forme inchangée. Le principal composant circulant dans le plasma est la tétracycline. L'ASC de son principal métabolite circulant représente environ 13 % de l'ASC de la tétracycline et possède une faible activité antibactérienne comparée à celle de la molécule mère. D'autres métabolites ont été mis en évidence dans le plasma, l'urine et les fèces et représentent au maximum 3 % de l'ASC plasmatique. La tétracycline est métabolisée à la fois par les iso-enzymes du CYP450 et par d'autres systèmes enzymatiques. La principale iso-enzyme du CYP450 impliquée dans la métabolisation de la tétracycline est le CYP3A4. La tétracycline est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6, mais n'a que peu ou pas d'effet sur les CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1. **Élimination** : Après administration orale de tétracycline radiomarquée, 76 % de la radioactivité est retrouvée dans les fèces, et 17 % dans les urines. Environ un tiers de la tétracycline est éliminée sous forme inchangée : 20 % dans les fèces et 12 % dans les urines. La tétracycline n'a pas une pharmacocinétique strictement linéaire. La clairance extra-rénale diminue lorsque les doses augmentent. La clairance totale (moyenne ± écart-type) est d'environ 58 ± 5 l/h après une administration intraveineuse avec une clairance rénale qui représente environ 22 % du total. La tétracycline possède une élimination tri-exponentielle à partir du plasma, avec une demi-vie de la phase rapide de distribution de 0,17 h ; la demi-vie d'élimination principale de la tétracycline est de 2 à 3 h, et la demi-vie terminale est d'environ 10 h à la dose de 800 mg une fois par jour. **Populations particulières : Insuffisant rénal** : Dans une étude à doses répétées (800 mg) menée chez 36 sujets ayant des degrés variés d'insuffisance rénale, la Cmax et l'ASC (0-24 h) à l'état d'équilibre ont été augmentées respectivement de 1,4 fois et de 2 fois chez les insuffisants rénaux sévères (CLcr < 30 ml/min) comparativement aux sujets sains. Par conséquent, une diminution de la posologie de Ketek est recommandée (voir chapitre 4.2). A partir des données observées, une dose quotidienne de 600 mg correspond approximativement à l'exposition requise observée chez les sujets sains. A partir de données de simulation, une dose de 800 mg/jour en alternance 1 jour sur 2 avec une dose de 400 mg/jour chez les insuffisants rénaux sévères correspond approximativement à l'ASC (0-48 h) obtenue chez les sujets sains recevant une dose de 800 mg/jour. • L'effet de la dialyse sur l'élimination de la tétracycline n'a pas été étudié. **Insuffisant hépatique** : Dans une étude en dose unique (800 mg) menée chez 12 patients et dans une étude à doses multiples (800 mg) menée chez 13 patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère (score de Child Pugh classe A, B et C), la Cmax, l'ASC et la demi-vie de la tétracycline ont été similaires à celles obtenues chez des sujets sains apparus sur l'âge et le sexe. Dans ces 2 études, une élimination rénale plus importante du produit a été observée chez les patients insuffisants hépatiques. En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée, Ketek doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants hépatiques (voir Mises en garde spéciales). **Personnes âgées** : chez les sujets âgés de plus de 65 ans (médiane 75 ans), la concentration plasmatique maximale et l'ASC de la tétracycline ont été augmentées d'environ 2 fois par rapport à celles obtenues chez des adultes sains jeunes. Ces variations des paramètres pharmacocinétiques ne nécessitent pas d'ajustement posologique. **Enfants** : la pharmacocinétique de la tétracycline n'a pas encore été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans. Des données limitées obtenues chez des enfants âgés de 13 à 17 ans, ont montré des concentrations de tétracycline comparables à celles observées chez les patients âgés de 18 à 40 ans. **Sexe** : la pharmacocinétique de la tétracycline est comparable chez l'homme et la femme. **Données de sécurité précliniques** : La tétracycline a été évaluée au cours d'études toxicologiques en administration répétée chez le rat, le chien et le singe d'une durée respective de 1, 3 et 6 mois : le foie est le principal organe-cible avec élévation des enzymes hépatiques et une atteinte histologique. Après arrêt de traitement, on note une réversibilité de ces effets. Les expositions mesurées sur la fraction libre de la substance active, aux doses non toxiques (NOEL), correspondent à 1,6 à 13 fois celles attendues en clinique. Une phospholipidose (accumulation intracellulaire de phospholipides), pouvant toucher de nombreux organes et tissus (comme le foie, les reins, les poumons, le thymus, la rate, la vésicule biliaire, les ganglions méésentériques, le tube digestif), a été observée chez le rat et le chien auxquels des doses répétées de tétracycline supérieures ou égales à 150 mg/kg/j pendant 1 mois et supérieures ou égales à 20 mg/kg/j pendant 3 à 6 mois ont été administrées. Ces posologies correspondent à des concentrations plasmatiques de tétracycline libre, de plus de 9 fois celles attendues chez l'Homme après 1 mois et inférieure à celles attendues chez l'Homme après 6 mois. Une réversibilité a été observée après l'arrêt de l'administration. La signification de ces constatations est inconnue chez l'Homme. Comme avec d'autres macrolides, un allongement de l'intervalle QTc a été observé *in vivo* chez le chien et *in vitro* sur les fibres de Purkinje du lapin. Ces effets ont pu être observés à des concentrations de la substance libre 8 à 13 fois supérieures à celles attendues en clinique. *In vitro* l'hypokaliémie et l'association à la quinidine ont un effet additif/supra-additif alors que l'association au sotalol provoque une potentialisation. La tétracycline et non ses principaux métabolites humains possède une activité inhibitrice sur les canaux HERG et Kv1.5. Les études sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une réduction de la maturation des gamètes chez le rat et des effets sur la fertilité. A doses élevées, une embryotoxicité est apparue avec un retard d'ossification et des anomalies du squelette. A ces doses, le potentiel tératogène est équivoque chez le rat et le lapin, et d'interprétation ambiguë. Aucun potentiel génotoxique n'a été observé sur la tétracycline et ses métabolites. Il n'y a pas de données de cancérogénèse. **PRÉSENTATION, NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX** : Blister opaque (PVC/Aluminium) : 2 comprimés dans chaque alvéole du blister. AMM : EU/1/01/191/001 ; CIP 357 559-2 : boîte de 10 comprimés - 34,92 €. Patients âgés de 18 ans et plus : Remb. Séc. soc. 65 % pour les seules indications : • Pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée • Exacerbations aiguës des bronchites chroniques • Sinusites aiguës. Coll. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Aventis Pharma S.A. - 20, avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY - France. **REPRÉSENTANT EN FRANCE** : sanofi-aventis france - 1-13, boulevard Romain Rolland - 75014 Paris. Tél. : 01 57 63 23 23. Information médicale et pharmacovigilance : N° vert : 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62. **DATE DE RÉVISION** : Mars 2007 / V1.