

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DOXICICLINA 100 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	100 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un blíster de PVC/AL con 10 tabletas revestidas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	AUROCHEM PHARMACEUTICALS PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	AUROCHEM PHARMACEUTICALS PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-199-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de noviembre de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
doxiciclina anhidra (eq. a 104,06 mg de doxiciclina monohidratada)	100,0 mg
lactosa monohidratada	50,22 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram Positivas (Streptococcus, Diplococcus, Clostridium), Bacterias Gram Negativas (Neisseria, Brucellas, Haemophilus, Shigella, Escherichia coli, Bordetella, Klebsiella, Vibrio, Pasteurella), Espiroquetas, Entamoeba, Actinomyces y Rickettsia. Doxiciclina es más activa que las otras tetraciclinas contra Streptococcus pyogenes, enterococci, Nocardia spp., y varias bacterias anaeróbicas. Staphylococcus aureus responde a la Doxiciclina. Doxiciclina también es más efectiva contra protozoos, particularmente Plasmodium spp.

### Contraindicaciones:

Contraindicado en embarazo, lactancia, niños menores de 8 años, pacientes alérgicos a las tetraciclinas (o alérgico a algún componente de la formulación), pacientes con porfiria y pacientes con lupus eritematoso sistémico. Esta formulación contiene lactosa, por lo que no debe ser administrada a pacientes con intolerancia a la lactosa.

### Precauciones:

Ver advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

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, renales o de diabetes. 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. Esta formulación contiene Lactosa, por lo que no debe ser administrada a pacientes con intolerancia a la Lactosa. Este medicamento no debe usarse conjuntamente con penicilina.

### **Efectos indeseables:**

Se ha utilizado la siguiente escala de frecuencia: Frecuentes  $\geq 1$  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:**

Administrar la Doxiciclina por vía oral. La tableta debe ser ingerida preferiblemente con agua o con leche. Puede administrarse con alimento para evitar riesgo de ulceración esofágica. El médico debe indicar la duración del tratamiento, pero normalmente dura entre 7 y 14 días.

Adultos: La dosis usual es 200 mg el primer día (como dosis simple o en una dosis dividida), seguido por 100 mg al día.

Niños mayores de 8 años (pesando 45 kg o menos): iniciando con 4 mg/kg en dos dosis divididas, y luego 2 mg/kg al día (recordar que debe evitarse en lo posible el empleo de este medicamento en adolescentes debido al posible efecto adverso en dientes y huesos).

En infecciones severas: Será necesario mantener las dosis iniciales durante todo el tratamiento.

Pacientes con infecciones gonocócicas sensitivas: 100 mg dos veces al día durante 7 días.

Pacientes con sífilis: 200 o 300 mg al día en dosis divididas durante 14 o 10 días, respectivamente.

Pacientes con acné: 50 mg al día, aunque el BNF acepta una dosis de 100 mg al día.

Para la fiebre recurrente y el tifus transmitido por piojos: 100 o 200 mg como dosis simple.

En periodontitis: 20 mg de Doxiciclina dos veces al día (concentración sub antimicrobiana para ayudar al tratamiento de los procesos inflamatorios y destructivos de la periodontitis).

En malaria: La Doxiciclina es usada en algunos países contra *P. falciparum* resistente (protozoo parásito que causa la malaria); se usa en dosis de 200 mg al día durante 7 días después del tratamiento con quinina.

#### **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 reportado 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 (protozario oral). Inflamaciones oculares han ocurrido después del uso de preparaciones oculares preservadas con Timersal, 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:**

Este medicamento no debe ser usado durante el embarazo, tampoco durante la lactancia materna.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Algunas reacciones adversas raras, como visión borrosa o miopía, pueden disminuir la capacidad de concentración o de reacción a las dosis recomendadas, por lo que se debe informar al paciente que no opere maquinaria compleja si presenta tales reacciones.

#### **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 (infecciones por clamidias), Mycoplasma spp. (micoplasmas), Rickettsia spp. (rickettsias), espiroquetas, y otras 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 las tetraciclinas también inhiben la síntesis de proteína en células de mamífero, no están activamente ocupadas, permitiendo 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*; *Streptococcus*, 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 *Vibrionaceae*, 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.

**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, la Doxiciclina y la Minociclina son casi completamente absorbidas (más del 90%), y estas son afectadas pobremente por el alimento.

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 la Minociclina y la 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 Doxiciclina 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.

Toxicología:

Los resultados de estudios hechos en animales indican que las tetraciclinas atraviesan la barrera placentaria, se encuentran en los tejidos del feto y pueden dar lugar a efectos tóxicos en el mismo (generalmente, con relación al retraso en el desarrollo esquelético). También se ha observado evidencia de toxicidad embrionaria en animales tratados durante el embarazo temprano.

Como con otras tetraciclinas, Doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido formador de hueso. Una disminución en la tasa de crecimiento de la fíbula ha sido

observada en prematuros a los que se les ha dado tetraciclinas de forma oral en dosis de 25 mg/kg cada 6 horas. Se mostró que esta reacción fue reversible al discontinuar el medicamento.

No se han realizado estudios en animales de larga duración para evaluar el potencial carcinogénico de Doxiciclina. Sin embargo, ha habido evidencia de actividad oncogénica en ratas en estudios con los antibióticos relacionados como oxitetraciclina (tumores adrenales y pituitarios) y minociclina (tumores tiroideos). Asimismo, aunque no se han realizado estudios mutagénicos de Doxiciclina, se han reportado resultados positivos en células de mamíferos *in vitro* para antibióticos relacionados (tetraciclina, oxitetraciclina).

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 3 de noviembre de 2016.