

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Supramycina® (Doxiciclina)
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por un blíster de PVC/PEBD/PVDC opaco/AL con 10 tabletas.
Titular del Registro Sanitario, país:	GRUNENTHAL ECUATORIANA C. LTDA., Quito, Ecuador.
Fabricante, país:	TECNANDINA S.A., Quito, Ecuador.
Número de Registro Sanitario:	M-03-044-J01
Fecha de Inscripción:	27 de marzo de 2003
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Doxiciclina (eq. a 104,058 mg de Doxiciclina monohidratada)	100,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Producto terminado: 36 meses

Indicaciones terapéuticas:

Indicaciones clínicas en la que el patógeno está cubierto por el espectro de acción de la doxiciclina.

Infecciones tracto respiratorias

Neumonía: lobar y bronconeumonía causada por patógenos sensibles a la doxiciclina.

Otros ORL e Infecciones tracto respiratorias

Faringitis, tonsilitis, otitis media, bronquitis y sinusitis.

La penicilina es el antibiótico de elección para infecciones tracto respiratorias por estreptococos β -hemolítico del Grupo A - y profilaxis de fiebre reumática.

Infecciones del tracto urinario y órganos genitales

Pielonefritis, cistitis, uretritis y uretritis no específica (uretritis no gonocócica, linfogranuloma venéreo). En las infecciones gonocócicas la doxiciclina también es indicada como terapia adicional en infecciones concomitantes con *Chlamydia Trachomatis* sospechosas o probadas.

Infecciones Gastrointestinales

La doxiciclina está indicada en el tratamiento y profilaxis selectiva del cólera.

Infecciones de la piel y tejidos blandos

Impétigo, forunculosis, flemones, abscesos, heridas traumáticas y quirúrgicas infectadas, paroniquia. En el tratamiento de las infecciones del tejido blando con doxiciclina las medidas quirúrgicas necesarias deben realizarse al mismo tiempo.

Infecciones Oftalmológicas

La doxiciclina está indicada en tracoma, a pesar de pruebas inmunofluorescentes han demostrado que el patógeno no siempre es erradicado. Conjuntivitis de inclusión (conjuntivitis de las piscinas) puede ser tratada con doxiciclina oral sola o en combinación con medicación tópica.

Borreliosis, Enfermedad de Lyme

La etapa I y II de la Enfermedad de Lyme, es decir, manifestaciones dérmicas con manifestaciones articulares transitorias y síntomas neurológicos restringidos al rostro.

Fiebre epidémica recurrente y Tifus

La doxiciclina está indicada en el tratamiento de la fiebre recurrente (causada por *Borrelia recurrentis*) y tifus (causada por *Rickettsia prowazekii*).

Leptospirosis

La doxiciclina está indicada en la profilaxis y tratamiento de la leptospirosis.

Otras infecciones

Ornitosis, prostatitis, granuloma inguinal (causado por *Calymmatobacterium granulomatis*), sífilis, frambesia, úlcera chancroide, angina de Vincent, malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina.

En la amebiasis intestinal aguda la doxiciclina puede ser un suplemento beneficioso a los amebicidas.

Profilaxis: en el caso de un riesgo incrementado de infección la doxiciclina es indicada en la profilaxis de fiebre fluvial del Japón (scrub typhus causada por *Rickettsia tsutsugamushi*), diarrea del viajero (cepas enterotóxicas de *E. coli*) leptospirosis y malaria en regiones con *plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina.

Contraindicaciones:

SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® Forestan contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a la doxiciclina, uno de los excipientes de SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE o tetraciclinas y en trastornos hepáticos severos.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Como otras tetraciclinas, la doxiciclina también forma un complejo de calcio estable con el calcio presente en todos los tejidos osteogénicos. Se reportó que en infantes prematuros a quienes se les dio 25 mg/kg de tetraciclina oral cada seis horas, se redujo el crecimiento del peroné. Esto desapareció luego de que terminó el tratamiento.

Efecto en odontogénesis

La administración de antibióticos del grupo de tetraciclina durante el desarrollo dental (segunda mitad del embarazo, bebés y niños hasta doce años) puede causar cambios permanentes en la decoloración de los dientes, amarillo-grisácea-café. Este efecto

secundario ocurre más frecuentemente en la administración a prolongada, pero también se ha observado luego de repetidas terapias de corta duración. También ha habido reportes de hipoplasia del esmalte dental.

Debido a los efectos mencionados de las tetraciclinas y odontogénesis, SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE deben ser utilizados solamente en condiciones que amenazan la vida durante el embarazo, lactancia y en niños menores de 12 años, cuando otros antibióticos no estén disponibles, sean probablemente inefectivos o sean contraindicados (ver sección 4.f).

Hipertensión intracraneal benigna

Luego de la administración de dosis terapéuticas, protrusiones de las fontanelas han sido observadas en bebés e hipertensión intracraneal benigna en adultos. Estos síntomas rápidamente se desvanecen luego de discontinuación de la administración de la doxiciclina.

Emergencia de resistencia a la droga

La administración antibiótica ocasionalmente puede conducir a la proliferación excesiva de patógenos insensibles (micosis, colitis pseudomembranosa). Es importante un constante monitoreo del paciente. Si se da la resistencia, el antibiótico debe ser discontinuado e iniciarse el tratamiento adecuado.

La colitis pseudomembranosa se ha observado con todos los agentes antibacteriales virtuales, incluyendo doxiciclina, y varía en severidad de medio a tratamiento de por vida. Este diagnóstico debe tomarse en cuenta en pacientes que sufran de diarrea luego de la administración de antibióticos. En el evento de colitis pseudomembranosa, la medicación que inhibe la motilidad intestinales contraindicada.

Fotosensibilización

En algunos pacientes la fotosensibilización ha sido observada durante la administración de tetraciclinas, incluyendo doxiciclina. Luego de radiación solar o ultravioleta estos pacientes exhiben intensa quemadura solar, en casos raros también incluye las uñas (desprendimiento y decoloración). Pacientes posiblemente expuestos a radiación solar o UV directa deben ser informados de esta reacción a la tetraciclina. El tratamiento debe ser terminado en los primeros signos de eritema.

Ulceración del Esófago

Esofagitis y ulceración del esófago se han reportado en pacientes que se les ha dado tabletas de la clase tetraciclina, incluyendo doxiciclina. La mayoría de estos pacientes tomaron medicación directamente antes de irse a la cama. Este riesgo teórico, particularmente en pacientes postrados en camas o aquellos con disfagia, puede ser reducido disolviendo tabletas de SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE, en alrededor 50mL de agua u otro líquido apropiado.

Uso en pacientes con desórdenes de la función hepática

Se han observado desórdenes de la función hepática en raras ocasiones. Estas reacciones ocurren luego de terapia oral y parenteral con tetraciclinas, incluyendo doxiciclina. Por ende, SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE debe ser administrada con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o aquellos que reciben fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Debido al efecto anti-anabólico de las tetraciclinas, el nitrógeno de urea en suero debe ser incrementado durante el tratamiento con SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE. Estudios previos indican que este efecto anti-anabólico no ocurre en pacientes con insuficiencia renal que reciben la dosis recomendada de doxiciclina.

Tratamiento durante periodos prolongados

Durante el tratamiento de periodos prolongados (mayor de 7 días) con SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE, se recomienda un monitoreo de la función renal y hepática y recuento de las células sanguíneas.

Uso en pacientes con enfermedades venéreas

Si durante el tratamiento se sospecha de una enfermedad venérea concomitante se sospecha de sífilis, deben tomarse medidas adecuadas, incluyendo análisis de campo oscuro; pruebas serológicas deben realizarse cada mes por lo menos durante cuatro meses.

Metotrexato

Durante el tratamiento simultáneo con doxiciclina y metotrexato se debe monitorizar cuidadosamente la concentración de metotrexato en suero (favor referirse a la sección 4.e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Infecciones con estreptococo β -hemolítico grupo A deben ser tratadas por al menos diez días.

Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden experimentar una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de iniciar el tratamiento con doxiciclina. A los pacientes se les debe dar tranquilidad y confianza que esto es una consecuencia usualmente auto limitante de tratamiento antibiótico de infecciones por espiroquetas.

Efectos indeseables:

La evaluación de los adversos secundarios se basa en los siguientes datos de frecuencia:

Muy común	($\geq 1/10$)
Común	($\geq 1/100 - < 1/10$)
Poco común	($\geq 1/1,000 - < 1/100$)
Raro	($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$)
Muy raro	($\leq < 1/10,000$)
O desconocido	(no puede ser estimado de los datos disponibles)

Los siguientes efectos no deseados han sido observados durante la terapia de tetraciclina, incluyendo doxiciclina.

Infecciones e infestaciones

La administración de antibióticos puede ocasionalmente dar lugar a la proliferación de patógenos insensibles en el tracto gastrointestinal (micosis, *Clostridium difficile*). El paciente debe ser monitoreado constantemente, Si se da resistencia de patógenos, SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE debe ser discontinuado e iniciarse la terapia apropiada.

Poco común: glositis, estomatitis, disfagia, lengua vellosa negra, faringitis

Frecuencia desconocida: disfonía

Muy raro: colitis pseudomembranosa

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático:

Poco común: coagulopatía

Raro: leucocitopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, coagulopatía, morfología anormal de célula blancas, leucocitosis

Frecuencia desconocida: anemia hemolítica, eosinofilia

Desórdenes del sistema inmune:

Poco común: enfermedad del suero

Raro: reacciones de hipersensibilidad incluyendo choque anafiláctico, reacciones anafilácticas y anafilactoides, púrpura anafilactoide, pericarditis, disnea

Frecuencia desconocida: reacción de Jarisch-Herxheimer.

Existe una alergia cruzada dentro del grupo de tetraciclina.

Desórdenes endocrinos:

Frecuencia desconocida: descoloración café oscuro en la tiroides (luego de terapia de periodos prolongados con tetraciclinas); ninguna anomalía de la función tiroidea es conocida.

Desórdenes de metabolismo y nutrición:

Frecuencia desconocida: anorexia

Desórdenes psiquiátricos:

Raro: inquietud, ansiedad

Desórdenes del sistema nervioso:

Poco común: dolor de cabeza

Raro: hipertensión intracraneal benigna, parestesia; disgeusia, ageusia, parosmia, anosmia

Muy raro: convulsiones

Desórdenes de oído y oído interno:

Frecuencia desconocida: acúfenos

Desórdenes cardiacos:

Raro: taquicardia

Desórdenes vasculares:

Frecuencia desconocida: enrojecimiento

Desórdenes gastrointestinales

Común: dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, dispepsia, meteorismo, heces grasas (esteatorrea)

Frecuencia desconocida: esofagitis, úlcera esofágica; pancreatitis (ver Sobredosis)

Desórdenes de la función hepática y renal:

Raro: prueba de la función hepática anormal, hepatitis

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo:

Poco común: reacción a la fotosensibilidad, angioedema, erupción maculopapular, erupción por eritema, prurito, eritema multiforme, urticaria

Raro: dermatitis exfoliativa, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fotooncólisis.

Frecuencia desconocida: Henoch-Schonlein púrpura, erupción generalizada

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy común: disfunción de osteogénesis y odontogénesis

Raro: artralgia, mialgia

Frecuencia desconocida: lupus eritematoso sistémico

Desórdenes renales y urinario

Poco común: aumento de la urea sanguínea, hematuria

Raro: insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Poco común: edema periférico

Posología y modo de administración:

Vía de administración: *Oral*

Dosis normal

La dosis normal y la posología de SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE difieren de la dosis de otras tetraciclinas. Si la dosis recomendada es excedida, la incidencia de efectos secundarios puede incrementarse. En infecciones por estreptococos el tratamiento debe realizarse por al menos diez días a fin de evitar fiebre reumática o glomerulonefritis.

Adultos, Adolescentes y Niños mayores de 12 años

Los adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años que pesen más de 50 kg y menos de 70 kg reciben en el primer día 200 mg de doxiciclina y luego 100 mg de doxiciclina diariamente durante el tratamiento.

En infecciones severas o en pacientes con más de 70 kg de peso corporal, debe darse 200 mg de doxiciclina diariamente durante el tratamiento.

Niños

Esta forma farmacéutica de SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE doxiciclina no es apropiada para la correcta dosificación para niños que pesen menos de 50 kg (niños mayores de 12 años: 4 mg/kg de peso corporal el primer día y 2 mg/kg de peso corporal en los días subsiguientes).

Pacientes con disfunción renal

En pacientes con disfunción renal no es generalmente necesario reducir la dosis de doxiciclina.

Instrucciones de dosis especiales

Orquiepididimítis aguda causada por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoea* e: para el tratamiento de infección gonocócica ceftriaxona y otro cefalosporina adecuada (para instrucciones de dosificación ver el *Resumen respectivo de las características del producto de estas preparaciones*) y en adición al tratamiento de infección por *C. trachomatis* de 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día por lo menos durante 10 días.

Uretritis no gonocócica causada por *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día por los menos durante siete días.

Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*: 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día por los menos durante 21 días.

Infecciones no complicadas de uretra, endocervical, rectal o faríngeo causada por *Chlamydia trachomatis*: 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día durante siete días.

Sospecha de infecciones concomitantes con *Chlamydia trachomatis*: en infecciones gonocócicas (la infección gonocócica, por ejemplo, debe ser tratada con cefalosporina o fluoroquinolona,. Para instrucciones de dosis ver el respectivo *Resumen de las características del producto de estas preparaciones*) 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día durante siete días.

Sífilis primaria y secundaria: pacientes no embarazadas alérgicas a la penicilina que sufran de sífilis primaria o secundaria deben ser tratadas como sigue: 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día por dos semanas como una alternativa de la terapia con penicilina

Sífilis latente y terciaria: pacientes no embarazadas alérgicas a la penicilina que sufran de sífilis latente o terciaria o secundaria deben ser como sigue: 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día por dos semanas como una alternativa de la terapia con penicilina si la duración de la infección es conocida por ser menor de un año. De otra forma la doxiciclina debe ser administrada durante 4 semanas.

Anexitis (enfermedad inflamatoria pélvica [EIP])

Pacientes hospitalizados: 100 mg de doxiciclina i.v. cada 12 horas y 2 g de cefoxitina i.v. cada seis horas por lo menos cuatro días y por lo menos 24-48 horas luego de que el paciente haya mejorado. Posteriormente 200 mg de doxiciclina oral cada día, dividido en dos dosis, hasta un total de 10-14 días.

Pacientes ambulatorios: 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día por 14 días en adición a cefalosporina adecuada (ej. Ceftriaxona, cefoxitina, ceftizoxima, cefotaxima); para instrucciones de dosis sobre estas cefalosporinas ver el respectivo Resumen de las características del producto.

Enfermedad de Lyme etapa 1 y 2

100 mg de doxiciclina oral dos veces al día por 10-60 días, dependiente de los signos clínicos, síntomas y respuesta.

Malaria (*Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina)

200 mg diarios durante al menos siete días. Debido a que la infección puede ser severa, un *esquizonticida* de acción rápida, ej. quinina, siempre debe ser prescrito junto con SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE. Las recomendaciones terapéuticas para la quinina varían de región en región.

La profilaxis de la malaria en regiones con cepas *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina: adultos 100 mg una vez al día. Los niños mayores de ocho años: 2 mg/kg de peso corporal una vez al día (máximo hasta la dosis de adulto).

La profilaxis debe iniciar 1-2 días antes de viajar a regiones con malaria. Durante la estadía en regiones con malaria y durante cuatro semanas posteriores se debe continuar la profilaxis diaria.

La fiebre epidérmica recurrente y tifus se ha tratado exitosamente con una dosis oral individual de 100 mg o 200 mg de doxiciclina, dependiendo de la severidad de la infección. Como una alternativa para reducir el riesgo de persistencia o recaída de la fiebre epidérmica recurrente, 100 mg de doxiciclina es recomendada cada 12 horas durante siete días.

Profilaxis fluvial del Japón (tifus de los matorrales, fiebre tsutsugamushi): una sola dosis oral de 200 mg de doxiciclina.

Terapia para el cólera y profilaxis selectiva: los adultos reciben una dosis única de 300 mg.

Profilaxis de diarrea del viajero: en el primer día del viaje una dosis individual de 200 mg de doxiciclina y luego 100 mg diariamente durante la estadía en la zona de peligro. Los resultados del tratamiento profiláctico durante la estadía de más de 21 días no están disponibles.

Profilaxis por Leptospirosis: durante la estadía en la zona de peligro 200 mg de SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE doxiciclina oral por semana. Al final de la estadía una dosis adicional de 200 mg doxiciclina de SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE. Los resultados del tratamiento profiláctico durante la estadía de más de 21 días no están disponibles.

Tratamiento de Leptospirosis: 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día durante siete días.

Modo correcto de administración

SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE deben ser tomados por lo menos una hora antes de las comidas y por lo menos una hora antes de irse a la cama con suficiente líquido estando de pie o sentado.

La doxiciclina monohidratada en la forma de SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE tabletas puede ser tomada con una cantidad razonable de líquido o suspendida en alrededor de 50 mL de agua.

Las preparaciones de tetraciclina deben ser tomadas con suficientes cantidades de líquido a fin de reducir el riesgo de irritación y ulceración del esófago.

SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE tabletas como tal deben ser tomadas junto con un vaso de líquido. Luego de la administración de las tabletas SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE disueltas, deben tomarse 100 mL de agua.

Si en la forma de administración recomendada ocurren incomodidades gástricas, SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE debe tomarse junto con comida, lo que, sin embargo, reduce ligeramente la absorción.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Existen reportes de prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que reciben el tratamiento de warfarina y doxiciclina.

Como la actividad de protrombina plasmática puede ser reducida durante el tratamiento de tetraciclina, debe considerarse la reducción de la dosis de anticoagulantes en pacientes que reciben terapia anticoagulante.

La doxiciclina puede intensificar el efecto de sulfonilureas.

La administración concomitante de la doxiciclina y Ciclosporina A puede incrementar el efecto tóxico de inmunosupresores

El tratamiento con doxiciclina no debe realizarse poco antes, durante o luego del tratamiento de acné con isotretinoína, ya que en casos raros ambos medicamentos pueden causar aumento reversible en la presión intracraneal (pseudotumor cerebral).

Como las preparaciones bacteriostáticas pueden perjudicar los medicamentos bactericidas, la doxiciclina no debe ser tomada usualmente con medicación bactericida.

La absorción de la tetraciclina es afectada por la administración concomitante de antiácidos que contienen aluminio, calcio (leche, productos derivados de la leche y bebidas que contienen calcio) o magnesio u otros medicamentos con estos cationes y preparaciones que contienen hierro y sales de bismuto. Esto también aplica a carbón activado y colestiramina. Por ello las tetraciclinas se deben tomar ya sea dos horas antes o cuatro horas después de estas preparaciones.

El antibiótico Rifampicina, las sustancias que inducen encimas de la clase de barbitúricos y otros anti convulsionantes, tales como carbamazepina, difenilidantoína y primidona así como el abuso crónico del alcohol, pueden acelerar la degradación de la doxiciclina en el hígado debido a la inducción enzimática, por lo que no se podrían alcanzar concentraciones terapéuticas de la doxiciclina con la dosificación normal de doxiciclina.

En la administración concomitante de las tetraciclinas y metoxiflurano se han reportado daños renales fatales.

En la administración concomitante de teofilina y tetraciclina la probabilidad de efectos secundarios gastrointestinales se aumenta.

El efecto de los anticonceptivos orales se puede reducir con la terapia concomitante con tetraciclinas.

Se han descrito interacciones entre doxiciclina y metotrexato con otros medicamentos conduciendo a un incremento de la toxicidad de metotrexato. Un monitoreo cercano de concentraciones séricas de metotrexato debe ser realizado en pacientes que son tratados simultáneamente con doxiciclina y metotrexato. Las tetraciclinas incluyendo doxiciclina, se considera que aumentar la toxicidad de metotrexato debido a que desplazan metotrexato ligado a las proteínas de plasma (favor referirse a la sección de Advertencias y precauciones especiales de uso).

Efecto en los valores de laboratorio

Durante el tratamiento con tetraciclina para las pruebas de glucosa urinaria, proteínas, urobilinógeno y catecolaminas pueden mostrar resultados falsos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Durante el embarazo hay un incremento de riesgo del daño hepático con la administración de la tetraciclina.

La administración de doxiciclina en mujeres embarazadas no ha sido investigada. Sin embargo, hay una evidencia clara de riesgos para el feto humano. Durante el embarazo, la doxiciclina no debe ser administrada a menos que sea absolutamente necesario.

Lactancia

Las tetraciclinas pasan a la leche materna. En la leche materna la doxiciclina alcanza 30-40% de la concentración plasmática materna y por ende no debe ser administrada a mujeres lactantes. Si la administración de SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE es necesaria, la lactancia debe ser suspendida.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El efecto de la doxiciclina en la conducción y uso de máquinas no ha sido investigado. No hay evidencia de que la doxiciclina tenga un efecto directo en estas capacidades, pero en raras ocasiones pueden darse efectos secundarios en la terapia de doxiciclina que en algunos casos pueden tener efectos considerables en estas capacidades (ej. Reacciones anafilácticas, hipertensión intracraneal, visión doble, etc.).

Sobredosis:

No se ha reportado intoxicación aguda por doxiciclina en la literatura hasta el momento. En caso de una sobredosis, sin embargo, hay un riesgo de hígado parenquimatoso y daño del riñón y pancreatitis.

En el evento de una sobredosis la preparación debe ser descontinuada, y las medidas sintomáticas y de soporte deben iniciarse. Con una sobredosis oral de doxiciclina se debe hacer un intento por fijar las cantidades no absorbidas de la sustancia a complejos de agentes quelantes no absorbibles por la administración de antiácidos o sales de calcio o magnesio. La diálisis no altera la vida media del suero y por ende no aporta beneficio en el tratamiento de una sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, tetraciclinas.

Código ATC: J01AA02

La doxiciclina es un miembro del grupo de la tetraciclina y tiene acción bacteriostática, probablemente inhibiendo la síntesis de proteínas. La doxiciclina es efectiva en contra de

patógenos grampositivos y gramnegativos. El espectro in antimicrobiano vitro de todas las tetraciclinas es virtualmente idéntico (ver tabla abajo).

Espectro microbiano in vitro-

(Las figuras en paréntesis muestran las situaciones/órganos en los cuales los organismos son patógenos. Ver notas 1-6).

Patógenos mayormente sensibles (valor CIM ≤ 4 mg/L)		
	Valores MIC (mg/L); *CIM90 (mg/L) **Valores medios o rangos	Nota
Bacterias grampositivas		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.1*	(1), (2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>Diplococcus pneum.</i>)	0.19-3.1**	(2)
Bacteria gramnegativa		
<i>Acinetobacter sp. Calco-aceticus</i>	3.2*	(2)
<i>Actinomyces sp.</i>	1.0*	(5)
<i>Bacillus anthracis</i>	0.12-5.0**	(5)
<i>Bacterioise sp.</i>	0.25->8**	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	≤0.25-2**	
<i>Borrelia recurrentis</i>	1-10**	
<i>Borrelia duttonil</i>	1-10**	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25*	(2)
<i>Brucella sp. (en administración concomitante de estreptomycin)</i>	0.5-2.0**	
<i>Campylobacter fetus (Vibrio fetus)</i>	1.56*	
<i>Chlamydia psittaci</i>	0.03	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	≤0.5*	
<i>Clostridium sp.</i>	0.1-6.2**	(5)
<i>Francisella tularensis</i>	2-10**	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.5*	(2)
<i>Klesbsiella pneumoniae</i>	1->10**	
<i>Leptotrichia sp. (Fusobacterium sp.)</i>	0.1-25**	(5)
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.25-1.0**	(5)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1.4*	(2)
<i>Neisseria meningitidis</i>	<1.0*	(5)
<i>Rickettsiae sp.</i>	1-10**	(6)

<i>Vibrio cholerae</i> (<i>Vibrio comma</i>)	1.4*
<i>Yersinia pestis</i>	2-10**
<hr/>	
Otra bacteria	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1.6
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0.05-0.2**
<hr/>	

**Bacteria parcialmente sensibles y mayoritariamente moderadamente sensibles
(valor CIM > 4-<16)**

	Valores CIM (mg/L); CIM90 (mg/L)	Nota
<hr/>		
**Valores medios o rangos		
<hr/>		
Bacteria grampositivas		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.19-50**	(2), (3), (4)
<i>Streptococcus faecalis</i>	<0.19-≥125**	(2), (3)
<hr/>		
Bacteria gramnegativa		
<i>Enterobacter aerogenes</i> (<i>Aerobacter aerogenes</i>)	6.3-50**	(2)
<i>Escherichia coli</i>	5->10**	(2)
<i>Klesbsiella sp.</i>	1->300**	(2)
<i>Shigella sp.</i>	5->10**	(2)
<hr/>		
Patógenos que son clínicamente sensibles o moderadamente sensibles y que no pueden ser cultivados <i>in vitro</i> o solamente con dificultad son:		
<i>Leptospira</i>		
<i>Treponema pallidum, treponema pertenue</i>		(5)
<i>Plasmodium falciparum</i> (cepa resistente a la cloroquina)		
<hr/>		

Los patógenos que son clínicamente sensibles o moderadamente sensibles a la doxiciclina y no pueden ser cultivados *in vitro* o solamente con dificultad son:

Leptospira
Treponema pallidum, treponema pertenue (5)
Plasmodium falciparum (cepas resistentes a la cloroquina).

Bacterias resistentes (valor CIM ≤ 16 mg/L)

Proteus sp., *Pseudomonas sp.*, muchas *Klesbsiella/Enterobacter sp.*, *Providenzia sp.*

Notas

1-Las tetraciclinas no son antibióticos de elección para el tratamiento de todo tipo de infecciones por estafilococos.

2-La doxiciclina solo está indicada en el tratamiento de infecciones con patógenos sensibles; por ende, las pruebas bacteriológicas y de cultivo deben ser realizadas dado que muchos de estos patógenos son resistentes a la tetraciclina.

3-*Streptococcus sp.*

Streptococcus pyogenes y *streptococcus faecalis* son parcialmente resistentes a las tetraciclinas. El tratamiento con doxiciclina solo debe ser iniciado luego de que una prueba bacteriana haya demostrado resultados de "sensibilidad".

4-En infecciones del tracto respiratorio superior con estreptococo β-hemolítico del grupo A, penicilina es usualmente el antibiótico de elección, incluyendo profilaxis de fiebre reumática.

5-Si la penicilina es contraindicada SUPRAMYCINA® y SUPRAMYCINA® FORTE es una opción terapéutica.

6-Fiebre de las Montañas Rocosas, fiebre tifoidea, Fiebre-Q, rickettsiosis exantemática y fiebre por garrapatas

La sensibilidad a la doxiciclina puede ser determinada por medio de una prueba de dilución o prueba de susceptibilidad al disco de difusión, mientras que las técnicas estandarizadas son utilizadas para pruebas de sensibilidad, tales como aquellas recomendadas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Los resultados de laboratorio en pruebas de dilución o pruebas de difusión estandarizadas de disco deben ser interpretados de acuerdo con el siguiente criterio.

	Sensible	Moderadamente sensible	Resistente
<hr/>			
Prueba de dilución:			
Concentraciones inhibitorias	≤4 µg/mL	8 µg/mL	≥16 µg/mL
<hr/>			
Pruebas de difusión:			
on 30 µg de doxiciclina :			
Diámetro de zona inhibitoria	≥16 mm	13-15 mm	≤12 mm
<hr/>			

Los patógenos moderadamente sensibles a altas dosis o cuando la infección es limitada a tejidos y líquidos en los que los que se alcanzan niveles altos de antibióticos.

Los microorganismos deben ser revisados con discos de doxiciclina dado que las pruebas *in vitro* hayan mostrado que la doxiciclina actúa en ciertas cepas resistentes a otras tetraciclinas.

Resistencia

A pesar de que las tetraciclinas también actúan *in vitro* en ciertas cepas de *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* y *Klebsiella*, un alto porcentaje de estas cepas son resistentes a las tetraciclinas. Virtualmente todas las cepas de *Proteus Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a las tetraciclinas.

Aunque las tetraciclinas presentan una acción *in vitro* e *in vivo* en algunas cepas de estafilocócicas y estreptocócicas, las bacterias son reportadas como resistentes a las tetraciclinas de forma creciente.

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

Absorción

En la administración oral la doxiciclina absorbida es casi completamente. Estudios han mostrado que la absorción de doxiciclina puede ser reducida por hasta un 20% debido a la administración concomitante de alimentos o leche. Dos horas luego de una administración individual de 200 mg de doxiciclina la media de la concentración sérica en voluntarios sanos fue de 2.6 µg/mL.

Veinticuatro horas luego de la administración de la concentración de suero 1.4 µg/mL.

Distribución

Alrededor del 90% de la doxiciclina está ligada a las proteínas de plasma.

La doxiciclina es altamente soluble en lípidos y tiene una baja afinidad para el calcio. El volumen de distribución es 0.75 L/kg.

La distribución de las tetraciclinas es buena en la mayoría de los tejidos (incluyendo las membranas mucosas de los senos nasales) y líquidos corporales, incluyendo líquido pleural, secreción bronquial, esputo, saliva, ascítico, líquido sinovial, lagrimal, humor vítreo y próstata y líquido seminal.

La doxiciclina es distribuida en la bilis y la concentración biliar puede ser 5-15 veces mayor que la concentración en plasma.

Las tetraciclinas son depositadas en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea y huesos, y en la dentina y esmalte de los dientes que aún no han salido.

Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son solamente 10-30% de aquellas en el plasma.

Las tetraciclinas atraviesan la placenta.

Alrededor del 30-40% de la concentración de doxiciclina en plasma materno es excretado en la leche materna.

Metabolismo

La doxiciclina no es metabolizada. Luego de la excreción biliar la doxiciclina es inactivada por medio de la formación de los quelatos en el intestino.

Eliminación

Luego de una administración individual de doxiciclina la vida media es alrededor de 16 horas y luego de administración repetida alrededor de 23 horas. La doxiciclina se concentra en el hígado y es excretada a través de la bilis hacia el tracto intestinal donde se puede reabsorber (circulación enterahepática). La doxiciclina atraviesa el hígado y se concentra en la bilis.

Las altas concentraciones de doxiciclina son excretadas en forma biológicamente activa en el orina y eses ($Q_0 = 0.7$). Durante las primeras 48 horas luego de la administración de una dosis individual de doxiciclina alrededor del 20% es excretada renalmente sin cambio y alrededor del 30% en los heces también sin cambios.

En pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina alrededor del 75 mL/min) alrededor del 40% de la dosis de doxiciclina es excretada a través de los riñones dentro de 72 horas.

Cinética en grupos de pacientes especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con disfunción renal severa (aclaramiento de creatinina <10 mL/min) la excreción renal puede caer del 40%/72h a 1-5%/72 h de la dosis de doxiciclina.

En pacientes con disfunción renal normal o severa, la vida media de eliminación en suero siempre fueron casi las mismas. Los estudios muestran que luego de una dosis normal, la doxiciclina no se acumula en pacientes con disfunción renal. Por ende, en tales pacientes la dosis normal de doxiciclina puede ser dada.

Diálisis

La hemodiálisis y diálisis peritoneal no alteran la vida media de doxiciclina en suero.

Desórdenes de la función de hepática

No existen datos disponibles de parámetros farmacocinéticos en pacientes con desórdenes de la función del hepática.

Geriátricos

No existen datos disponibles de parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos mayores.

Pediátricos

No existen datos disponibles de parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos. La doxiciclina solo debe ser dada a niños mayores de doce años.

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

Sin requerimientos especiales.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe ser desechado de conformidad con los requerimientos locales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2019.