

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

DOXY 200, 200 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém: 200 mg de doxiciclina sob a forma de monohidrato .

### Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos com ranhura redondos amarelos esverdeados

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A doxiciclina é indicada em adultos, adolescentes e crianças com mais de 8 anos de idade para o tratamento de infeções causadas por agentes patogénicos sensíveis. A alta prevalência de resistência de certos germes patogénicos deve ser levada em conta: ver secção 5.1.

- Infeções das vias respiratórias: pneumonia atípica causada por *Mycoplasma pneumoniae*
- Infeções do aparelho urogenital:
  - uretrite/cervicite não complicada causada por *Chlamydia trachomatis*
  - epididimo-orquite causada por *Chlamydia trachomatis*
  - sífilis em caso de alergia à penicilina
  - linfogranuloma venéreo
  - doença pélvica aguda
- Tifo exantemático
- Infeções gastrintestinais: tratamento adjuvante da cólera
- Artrite de Lyme no estágio I (incluindo a forma cutânea do eritema migratório):
- Leptospirose:
- Acnes vulgares papulopustulares
- Tratamento e profilaxia da malária

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Adultos

- Infeções das vias respiratórias: 200 mg no primeiro dia (numa toma única ou em 2 x 100 mg com 12 horas de intervalo); posteriormente, a dose de manutenção é de 100 mg por dia durante 5 a 10 dias
- Uretrite/cervicite resultante da *Chlamydia trachomatis*: 2 x 100 mg por dia, durante 7 dias
- Epididimo-orquite resultante da *Chlamydia trachomatis*: 2 x 100 mg por dia, durante 10 dias
- Sífilis primária e secundária: 2 x 100 mg por dia, durante 14 dias
- Linfogranulomatose venérea: 2 x 100 mg por dia, durante 21 dias
- Doença pélvica aguda: 2 x 100 mg por dia, durante 10 dias Sempre em associação com um antibiótico ativo contra *N. gonorrhoeae*, as bactérias anaeróbias, as bactérias Gram-negativas facultativas e os estreptococos.
- Tifo exantemático: dose única de 100 mg ou de 200 mg
- Tratamento adjuvante da cólera: uma vez 300 mg

- Artrite de Lyme no estágio I (incluindo a forma cutânea do eritema migratório): 100 x 200 mg por dia, durante 10 a 20 dias
- Leptospirose: 2 x 100 mg por dia, durante 7 dias
- Acnes vulgares papulopustulares: 50 mg por dia, até 12 semanas
- Tratamento da malária induzida por *P. falciparum* em áreas com estirpes resistentes à cloroquina: 200 mg por dia (numa toma única ou em 2 x 100 mg com 12 horas de intervalo) durante, pelo menos, 7 dias. Deve-se sempre associar um schizonticida de ação rápida.
- Profilaxia da malária: apenas para regiões onde existam estirpes de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, em caso de intolerância à mefloquina ou à combinação atovaquona/proguanil, ou em caso de contraindicação destas últimas, bem como para viagens de curta duração (< 4 meses). A dose é de 100 mg por dia. A profilaxia começa 1 a 2 dias antes da partida, continua durante a estadia (menos de 4 meses) até 4 semanas após ter deixado a zona atingida pelo paludismo.

#### **Crianças entre os 8 e os 12 anos de idade (ver secção 4.4)**

A doxiciclina para o tratamento das infeções agudas nas crianças, com idades compreendidas entre os 8 e os 12 anos, deveria ser cuidadosamente utilizada em situações em que outros medicamentos não estejam disponíveis ou cuja eficácia seja duvidosa ou são contraindicados.

Para as crianças com 45 kg ou menos - Dose inicial:

- Tratamento das infeções agudas: 4,4 mg/kg (numa toma única ou em duas tomas divididas) com uma dose de manutenção de 2,2 mg/kg (numa toma única ou em duas tomas divididas). No tratamento de infeções mais graves, uma dose máxima de 4,4 mg/kg deve ser administrada durante todo o tratamento.
- Tratamento do paludismo: 4 mg/kg (numa toma única ou em duas tomas com 12 horas de intervalo) no primeiro dia, seguidos por 2 mg/kg (numa toma única ou em duas tomas divididas) durante, pelo menos, 6 dias. A doxiciclina deve sempre estar associada a um schizonticida de ação rápida. Profilaxia da malária: 2 mg/kg uma vez por dia. A profilaxia começa 1 a 2 dias antes da partida, continua durante a estadia (menos de 4 meses) até 4 semanas após ter deixado a zona atingida pelo paludismo.

Para crianças com mais de 45 kg - A dose administrada a adultos deve ser usada para o tratamento de infeções agudas e para o tratamento e a profilaxia da malária.

#### **Crianças com idade inferior a 8 anos**

A doxiciclina não deve ser utilizada em crianças com menos de 8 anos de idade devido ao risco de descoloração dos dentes (ver secção 4.4 e 4.8).

#### **Posologia em caso de insuficiência renal:**

Não é necessária redução da dose em doentes com compromisso renal.

Estudos realizados até o momento indicam que a administração de doxiciclina nas doses usualmente recomendadas não resulta em acumulação excessiva desse antibiótico em pacientes com insuficiência renal.

#### **Utilização em pacientes dialisados:**

A hemodiálise e a diálise peritoneal não alteram a meia-vida sérica da doxiciclina.

#### **Posologia em caso de insuficiência hepática:**

A doxiciclina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.4).

#### **Modo de administração**

Para reduzir o risco de irritação e de ulceração do esófago, recomenda-se a administração de uma quantidade adequada de líquido (100 ml ou 1/2 copo) com as formas de cápsulas e comprimidos dos medicamentos da classe das tetraciclina. Após a toma, deverá aguardar, pelo menos, 30 minutos antes de se deitar.

Em caso de irritação gástrica, é possível usar leite ou comida sem alterar a absorção do medicamento. Estudos demonstraram que a ingestão simultânea de alimentos não influencia significativamente a absorção da doxiciclina. O leite e os produtos lácteos parecem influenciar menos a absorção da doxiciclina oral do que a absorção da tetraciclina.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Lesão esofágica pré-existente.
- Salvo indicação em contrário do médico, Doxy 200 não será administrado a crianças com menos de 8 anos, mulheres grávidas ou a amamentar.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

**Foram relatados com a doxiciclina efeitos indesejáveis ao nível do esófago (esofagite e ulcerações), por vezes graves. Os doentes devem tomar o medicamento com um volume suficiente de líquido e aguardar 30 minutos após a toma antes de se deitar (ver secção «4.2 Posologia e modo de administração»). Se ocorrerem sintomas, tais como disfagia ou dor retroesternal, deverá prever a paragem do medicamento e procurar a origem dos sintomas. Deve-se ter cautela em pacientes com antecedentes de refluxo esofágico.**

Casos de colite pseudomembranosa foram observados com quase todos os antibióticos, incluindo a doxiciclina; em alguns casos, a gravidade foi leve, mas outros levaram a ameaçar a vida. Os possíveis sintomas são os seguintes: diarreia aquosa abundante (às vezes, com sangue), dores e câibras abdominais intensas, náuseas, desidratação, febre. Na ausência de tratamento, esses sintomas podem evoluir para peritonite, choque e megacólon tóxico.

A colite associada à antibioterapia pode ocorrer durante o tratamento com doxiciclina ou nos 2 meses que seguem este. O uso de inibidores da peristaltismo intestinal é contraindicado. Uma anamnese minuciosa é necessária para estabelecer a ligação entre a antibioterapia e a ocorrência de diarreia.

A administração de antibióticos pode ocasionalmente promover a multiplicação de microrganismos não suscetíveis, incluindo fungos, como o *Candida*. Os sintomas podem incluir crises frequentes de vaginite, corrimento vaginal ou coceira. Se ocorrer uma superinfecção por patógeno oportunista, o tratamento será descontinuado e substituído por uma terapia apropriada.

O efeito anti-anabólico das tetraciclina pode resultar em elevação do azoto ureico no sangue. A experiência clínica até à data indica que este fenómeno não deve ser receado com doxiciclina em doentes com insuficiência renal.

A DOXY 200 deve ser administrada com precaução em doentes com compromisso hepático. Casos raros de disfunção hepática foram relatados; devem-se à administração oral e parenteral de tetraciclina, incluindo a doxiciclina.

No tratamento a longo prazo, as funções orgânicas serão regularmente verificadas por testes de biologia clínica, incluindo testes de função hematopoiética, renal e hepática.

Alguns indivíduos tratados com tetraciclina, incluindo a doxiciclina, exibiram fotossensibilidade, manifestando-se por um exagero das reações epidérmicas à radiação solar. O risco de fototoxicidade é potencialmente maior em indivíduos submetidos a tratamento prolongado (profilaxia da malária, tratamento da acne), especialmente se a intensidade da luz for maior, como nos países tropicais. O uso de protetor solar ou ecrã total deve ser considerado. Pacientes, que podem estar expostos à luz solar ou luz ultravioleta direta, devem ser avisados da possível ocorrência de tal reação com as tetraciclina. Nos primeiros sinais de eritema, o tratamento deve ser interrompido.

O tratamento de uma doença venérea requer procedimentos de diagnóstico apropriados. Pacientes tratados com doxiciclina para o tratamento de uma doença sexualmente transmissível ainda estão em risco de contrair outras infecções sexualmente transmissíveis. Recomenda-se uma gestão adequada e o acompanhamento dos pacientes.

Embora a doxiciclina não se degrade nos derivados epianidro tóxicos, como foi relatado para outras tetraciclinas, o uso de comprimidos vencidos deve ser evitado.

A DOXY 200 deve ser administrada com precaução em doentes submetidos a anestesia com metoxiflurano (ver secção 4.5).

As tetraciclinas podem exacerbar um lúpus eritematoso sistémico (LES).

Devido ao baixo risco de bloqueio neuromuscular, deve-se ter cautela ao administrar tetraciclinas a pacientes com miastenia grave.

Alguns pacientes com infeções a espiroquetas podem experimentar uma reação de Jarisch-Herxheimer logo após o início da terapia com doxiciclina. Os doentes devem estar seguros de que esta é uma consequência geralmente autolimitada do tratamento com antibióticos para infeções por espiroquetas.

#### *População pediátrica*

Como outras tetraciclinas, a doxiciclina forma um complexo de cálcio estável em qualquer tecido ósseo em desenvolvimento. Um crescimento fibrótico mais lento foi observado em prematuros, quando recebiam 25 mg/kg de tetraciclina, por via oral, a cada 6 horas. Essa reação foi reversível assim que a medicação foi interrompida.

A administração de medicamentos do grupo das tetraciclinas durante o período de formação dos dentes (a partir do segundo trimestre da gravidez, durante o período neonatal, e na infância até aos 8 anos) poderia provocar uma modificação irreversível da cor dos dentes (amarelada, acinzentada, acastanhada). Este efeito indesejável é mais frequente em caso de administração a longo prazo, embora tenha sido observado na sequência de tratamentos repetidos a curto prazo. A hipoplasia do email também foi relatada.

Use doxiciclina em crianças com idade inferior a 8 anos somente se os benefícios potenciais superarem os riscos em condições graves ou fatais (por exemplo, a febre da carraça), apenas na ausência de terapias alternativas adequadas.

Embora o risco de coloração permanente dos dentes seja raro em crianças entre os 8 e os 12 anos de idade, o uso de doxiciclina deve ser cuidadosamente justificado em situações em que outros medicamentos não estejam disponíveis, não sejam eficientes ou sejam contraindicados.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Um aumento no tempo de protrombina foi relatado em alguns pacientes que tomavam varfarina e doxiciclina. Foi observada uma diminuição na atividade da protrombina plasmática com o tratamento com tetraciclinas; portanto, às vezes, é necessário, em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos, reduzir a dose destes últimos.

Uma vez que os bacteriostáticos podem dificultar a ação bactericida dos beta-lactâmicos, recomenda-se evitar a administração concomitante de doxiciclina e beta-lactâmicos.

Os antiácidos, que contenham alumínio, cálcio ou magnésio, ou outros medicamentos que contenham estes ou outros catiões (como o ranelato de estrôncio), bem como sais de bismuto, diminuem a absorção de doxiciclina e, portanto, são contraindicados em pacientes tratados concomitantemente com este medicamento.

Da mesma forma, no caso de tratamento concomitante com preparações à base de ferro, as tomas deste e dos comprimidos de Doxy 200 devem ser separados por intervalos com o maior tempo possível.

A toma concomitante de fenitoína, barbitúricos, carbamazepina ou álcool diminui a meia-vida de eliminação da doxiciclina, cuja eficácia terapêutica será mantida desde que seja administrada duas vezes ao dia.

A eficácia do tratamento com estroprogestativos pode ser reduzida pela administração concomitante de antibióticos.

Um aumento na nefrotoxicidade foi observado em alguns pacientes que receberam tetraciclina e foram submetidos a uma anestesia com metoxiflurano.

A isotretinoína não pode ser administrada ao mesmo tempo que uma tetraciclina.

O uso concomitante de rifampicina pode diminuir a concentração sérica de doxiciclina e, assim, diminuir a eficácia da doxiciclina.

O uso concomitante de metotrexato pode aumentar o risco de toxicidade por metotrexato.

#### Interações com testes laboratoriais:

A interferência com o teste de fluorescência pode aumentar o risco de falsa elevação dos níveis de catecolaminas urinárias.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização da doxiciclina nas mulheres grávidas são insuficientes para poder avaliar a sua eventual nocividade.

A concentração sanguínea observada no feto é da ordem de 30% da concentração sanguínea observada na mãe.

As tetraciclina entram nos ossos e dentes durante o crescimento, o que pode causar uma lentificação reversível do crescimento ósseo, uma coloração irreversível dos dentes e, possivelmente, um risco aumentado de cáries.

#### Amamentação

As tetraciclina são encontradas no leite materno após a administração de um desses derivados. A concentração no leite materno equivale a cerca de 30-40% da concentração plasmática materna. A doxiciclina não deve ser administrada durante a amamentação.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas não foram estudados. Não há evidência de possível alteração dessas habilidades pela Doxy 200.

### **4.8 Efeitos secundários**

Os seguintes efeitos secundários foram observados em pacientes tratados com tetraciclina e, mais especificamente, com doxiciclina. Foram classificados por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequente ( $\geq 1/10$ ), frequente ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequente ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raramente ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muito raramente ( $< 1/10.000$ ), frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

<b>CLASSE DE SISTEMA DE ÓRGÃOS</b>	Muito frequente ( $\geq 1/10$ )	Frequente ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Pouco frequente ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Raramente ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ):	Muito raramente ( $< 1/10.000$ )	Frequência indeterminada (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
------------------------------------	---------------------------------	------------------------------------	---	---	----------------------------------	---

Distúrbios hematológicos e do sistema linfático				Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia e eosinofilia		
Doenças do sistema imunológico			Reação anafilática (incluindo hipersensibilidade, púrpura de Schönlein-Henoch, angioedema, exacerbação de lúpus eritematoso sistêmico, dispnéia, doença do soro, edema periférico, urticária)	Reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)		Reação de Jarisch-Herxheimer (ver secção 4.4)
Doenças endócrinas				Modificação da cor das glândulas da tireoide observável ao microscópio (castanho-escuro)		
Distúrbios metabólicos e nutricionais				Anorexia	Hipoglicemia	
Doenças do sistema nervoso		Dor de cabeça		Abaulamento de fontanelas em recém-nascidos e hipertensão intracraniana benigna em adultos		
Disfunções do ouvido e do labirinto				Zumbidos nos ouvidos		
Doenças cardíacas		Pericardite, taquicardia				
Doenças vasculares		Hipotensão		Afrontamentos		
Doenças do sistema		Náuseas, vômitos	Dispepsia (pirose/gastrite)	Pancreatite <sup>a</sup> , colite		Descoloração dos dentes <sup>b</sup>

gastrointestinal			e)	pseudomembranosa, diarreia por <i>C. difficile</i> , ulcerações esofágicas, esofagite, enterocolite, lesões inflamatórias (com infecções secundárias por <i>Candida</i> ) na área anogenital, dor abdominal, diarreia, disfagia, glossite,		
Doenças hepatobiliares				Hepatotoxicidade, disfunção hepática, hepatite		
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	Reações de fotossensibilidade	Erupção cutânea, incluindo as erupções maculopapular e eritematosa.		Eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foto-onicólise, necrólise epidérmica tóxica.		
Doenças sistêmicas e musculoesqueléticas				Artralgia, mialgia		
Doença renal e do sistema urinário				Aumento do azoto ureico no sangue		
Doenças dos órgãos de reprodução e do seio		Proliferação de <i>Candida</i> , especialmente vaginite, corrimento vaginal e coceira				



		vaginal				
--	--	---------	--	--	--	--

<sup>a</sup> Este efeito secundário foi relatado espontaneamente durante a vigilância pós-comercialização e não foi observado em ensaios clínicos. A frequência foi calculada, utilizando a seguinte regra: o limite superior do intervalo de confiança de 95% da frequência é menor ou igual a  $3/X$ , sendo X igual a 3833, o número de pacientes expostos aquando dos estudos clínicos e epidemiológicos.

<sup>b</sup> Uma descoloração superficial e reversível dos dentes permanente foi relatada com o uso de doxiciclina, mas a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Como outras tetraciclina, a doxiciclina forma um complexo de cálcio estável nos tecidos ósseos em desenvolvimento. Um crescimento fibrótico mais lento foi observado em prematuros, quando recebiam 25 mg/kg de tetraciclina, por via oral, a cada 6 horas. Este efeito é reversível após a paragem da medicação (ver secções 4.4 e 4.6).

A administração de medicamentos do grupo das tetraciclina durante o período de formação dos dentes (a partir do segundo trimestre da gravidez, durante o período neonatal, e na infância até aos 8 anos) poderia provocar uma modificação irreversível da cor dos dentes (amarelada, acinzentada, acastanhada). Este efeito secundário é mais frequente em caso de administração a longo prazo, embora tenha sido observado na sequência de tratamentos repetidos a curto prazo. Também foi relatada hipoplasia do esmalte dentário (ver secção 4.4 e 4.6).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite um controlo contínuo da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

## **4.9 Sobredosagem**

#### Tratamento

Em caso de sobredosagem, deverá parar a toma do medicamento e iniciar um tratamento sintomático com a implementação de uma terapia de suporte. A diálise não influencia a meia-vida sérica do medicamento e, portanto, não tem valor no tratamento das sobredosagens.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

A doxiciclina mono-hidratada é um antibiótico sintetizado a partir da oxitetraciclina. O nome químico deste pó cristalino amarelo claro é alfa-6-desoxi-5-oxitetraciclina.

A doxiciclina tem um alto grau de lipossolubilidade e uma baixa afinidade para a ligação ao cálcio. É extremamente estável no soro humano normal.

A doxiciclina não é degradada numa forma de epianidro.

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico : antibióticos de utilização sistémica, código ATC : J01AA02

A doxiciclina inibe a ligação da síntese proteica à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos. Afeta igualmente o mecanismo de síntese pseudobacteriano dos plastídios intracelulares de certos protozoários. A doxiciclina é principalmente bacteriostática. É ativa contra uma ampla gama de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo bactérias intracelulares e atípicas obrigatórias (espiroquetas, rickettsias, clamídia, mollicutes) e alguns protozoários.

#### Resistência

A resistência à tetraciclina é geralmente devida à proteção ribossómica (através da ligação do ribossoma da proteína normalmente solúvel) e aos mecanismos de efluxo. A inativação de tetraciclina pode ocorrer em alguns organismos, tais como *Bacteroides* spp.

#### Limiares de teste de sensibilidade

Os limiares do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST - versão 5.0, 2015) para os testes de suscetibilidade são apresentados abaixo.

Organismos	Limiares (CMI (mg/l))	
	Suscetível ( $\leq$ S)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2
<i>Campylobacter jejuni</i> et coli	-- <sup>1</sup>	-- <sup>1</sup>

<sup>1</sup> A tetraciclina (S  $\leq$  2 mg/l; R > 2 mg/l) pode ser usada para determinar a sensibilidade à doxiciclina.

Organismos	Limiares do diâmetro da zona (mm)	
	Suscetível ( $\leq$ S)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus</i> spp.	23	20
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-- <sup>A</sup>	-- <sup>A</sup>
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	23	20
<i>Haemophilus influenzae</i>	-- <sup>A</sup>	-- <sup>A</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-- <sup>A</sup>	-- <sup>A</sup>
<i>Campylobacter jejuni</i> et coli	-- <sup>1</sup>	-- <sup>1</sup>

<sup>A</sup>Os isolados suscetíveis à tetraciclina (S  $\leq$  25 mm; R > 22 mm) também são suscetíveis à doxiciclina, mas alguns isolados resistentes à tetraciclina podem ser suscetíveis à doxiciclina. Os isolados resistentes à tetraciclina devem ser testados quanto à sensibilidade à doxiciclina, utilizando um método para determinar a CIM.

<sup>1</sup> A tetraciclina (S  $\geq$  30 mm; R < 30 mm) pode ser usada para determinar a sensibilidade à doxiciclina.

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação entre a área sob a curva concentração-tempo do fármaco circulante (AUC) e a concentração inibitória mínima (CIM) do fármaco para o patógeno (AUC/CIM) é o parâmetro que tem a melhor correlação com o eficácia da doxiciclina.

#### Eficácia clínica contra agentes patogênicos específicos

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra patógenos listados em cada indicação suscetível à doxiciclina *in vitro*.

##### *Infeções das vias respiratórias:*

Microorganismos atípicos

- *Mycoplasma pneumoniae*

Microorganismos Gram-positivos

- *Streptococcus pneumoniae*

Microorganismos Gram-negativos

- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

##### *Infeções geniturinárias*

Microorganismos atípicos

- *Chlamydia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*

Microorganismos Gram-negativos

- *Nisseria gonorrhoeae*
- *Treponema pallidum*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Klebsiella granulomatis*

Microorganismos anaeróbios Gram-negativos e Gram-positivos

*Infeções dermatológicas*

Microrganismos Gram-positivos

- *Propionibacterium acnes*

*Infeção gastrintestinal*

Microrganismos Gram-negativos

- *Vibrio cholera*

*Infeções de transmissão por vetores e zoonoses*

Microrganismos Gram-negativos

- *Borrelia burgdorferi*
- *Leptospira* spp.

*Rickettsias*

Protozoários

- *Plasmodium falciparum*

Atividade antimicrobiana contra outros patógenos relevantes

A eficácia clínica não foi estabelecida contra os seguintes patógenos, embora estudos *in vivo* sugiram que eles seriam suscetíveis à doxiciclina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

Microrganismos Gram-positivos

*Staphylococcus* spp.

*Clostridium* spp.

Microrganismos Gram-negativos

*Brucella* spp.

Outros microorganismos

*Chlamydia* spp.

Outras Rickettsias

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Absorção

Após a administração oral, a doxiciclina é reabsorvida quase completamente. Estudos realizados até o momento mostram que, ao contrário de outras tetraciclinas, a reabsorção de doxiciclina é apenas levemente influenciada pela ingestão de alimentos. O leite e os produtos lácteos parecem influenciar menos a absorção da doxiciclina oral do que a absorção da tetraciclina. As tetraciclinas formam quelatos biologicamente inativos com metais. Portanto, a administração concomitante de antiácidos e preparações de ferro deve ser evitada.

Quando administrada a dose habitual de 200 mg no primeiro dia, seguida de 100 mg por dia, os níveis séricos de doxiciclina variam entre 1,5 e 3 µg/ml. Os picos séricos médios de 2,6 a 3,0 µg/ml são observados 2 horas após a administração. 24 horas, as concentrações séricas médias atingem 1,5 µg/ml.

A tabela abaixo mostra os níveis séricos médios (µg/ml) após a administração de respectivamente:

- (1) 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas no primeiro dia e depois 50 mg a cada 12 horas nos dias seguintes
- (2) 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas no primeiro dia e depois 100 mg a cada 24 horas nos dias seguintes
- (3) 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas

Dosagem	Concentração sérica (µg/ml) após								
	1 h	2 h	8 h	12 h*	24 h*	48 h*	72 h*	96 h*	144 h*
(1)	1,346	1,440	1,061	0,876	1,250	1,124	N.D.	1,294	1,279
(2)	1,374	1,302	1,027	0,887	1,515	1,042	N.D.	0,711	0,714
(3)	1,413	1,107	0,936	1,005	1,831	N.D.	2,651	N.D.	2,519

\*mesmo antes da dosagem

N.D.: Não Disponível

### Distribuição

A ligação proteica da doxiciclina a um pH 7,4 varia de  $89,1 \pm 3,3\%$  (n = 47, método de diálise) a  $91,1 \pm 4,6\%$  (n = 16, método de ultracentrifugação). Após repetidas administrações, a meia-vida de eliminação da doxiciclina varia entre 18 e 22 horas.

O volume de distribuição em percentagem do peso corporal é de 158, ou seja, 1,58 l/kg de peso corporal. Como as outras tetraciclinas, a doxiciclina não se difunde através da barreira hematoencefálica.

Após a reabsorção, a doxiciclina difunde-se rapidamente nos tecidos.

### Biotransformação

Geralmente, a doxiciclina não é metabolizada de forma significativa. No entanto, em alguns casos em que um indutor de enzima hepática foi administrado simultaneamente, foi encontrado um encurtamento da meia-vida sérica.

### Eliminação

A doxiciclina é excretada parcialmente (aproximadamente 40% da dose reabsorvida) pelos rins inalterados. A parte não excretada pelos rins é supostamente excretada por difusão direta no lúmen onde a doxiciclina é inativada pela formação de um complexo com as fezes. Embora apenas uma pequena percentagem da dose administrada seja eliminada pela bile, as concentrações biliares são geralmente 5 a 10 vezes maiores do que as concentrações séricas. A taxa de eliminação renal da doxiciclina é de aproximadamente 40% em 72 horas quando a função renal é normal (clearance da creatinina de cerca de 75 ml/min).

### Linearidade/não linearidade

A doxiciclina parece ter uma farmacocinética linear.

### Insuficiência renal

Estudos mostraram que não há diferença significativa entre a meia-vida sérica em homens normais e naqueles com insuficiência renal grave. Em doentes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina inferior a 10 ml/min), esta taxa de eliminação pode descer para 1 a 5% no prazo de 72 horas; neste caso, a excreção intestinal torna-se preponderante e, assim, assegura a eliminação da doxiciclina.

A hemodiálise não altera a meia-vida sérica da doxiciclina.

### Lesão hepática

Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática.

### Idosos

Não há dados disponíveis sobre os parâmetros farmacocinéticos em pacientes idosos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos a longo prazo com animais para avaliar o potencial carcinogénico da doxiciclina. Entretanto, sinais de atividade oncogénica foram observados em ratos em estudos que utilizaram antibióticos similares, tais como: oxitetraciclina (tumores adrenais e hipofisários) e minociclina (tumores da tiroide).

Da mesma forma, embora não tenham sido realizados estudos de mutagenicidade com doxiciclina, foram reportados resultados positivos em ensaios de células mamárias *in vitro*, utilizando antibióticos semelhantes (tetraciclina, oxitetraciclina).

A administração oral de 250 mg/kg/dia de doxiciclina não teve efeito aparente na fertilidade de ratas. Não foram realizados estudos sobre os possíveis efeitos da doxiciclina na fertilidade dos ratos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

amido de milho, celulose microcristalina, metilparabeno de sódio (E219), propilparabeno de sódio (E217), laurilsulfato de sódio, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, talco.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Manter fora da vista e alcance das crianças.

Manter longe do calor e humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Caixa de 8 comprimidos em blíster de PVC-Alumínio

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer resíduo ou produto não utilizado deve ser descartado de acordo com a legislação em vigor.

## **7. FORNECIMENTO (MODO DE ENTREGA)**

Venda sem receita médica

Venda com receita médica

## **8. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Expfar s.a.

Zona Industrial de Nivelles Sul, Zona II

Avenida Thomas Edison 105

1402 Thines (Bélgica)

Telefone +32 (0)67 68 84 05

Fax +32 (0)67 68 84 19

## **9. NOME E MORADA DO FABRICANTE**

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,

E-1105, Industrial Area, Phase-III,

Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajastão) ÍNDIA  
Telefone: +91 1493 221316  
Fax: +91 1493 220659

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

01/2019